Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 142 del 21 giugno 2006 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Mercoledì, 21 giugno 2006** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 06 85081

N. 153/L

DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. **219.**

Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.

SOMMARIO

LEGGI ED ALTRI ATTI NORMATIVI

DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. **219.**

Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Vista la legge 18 aprile 2005, n. 62, recante disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee. Legge comunitaria 2004, ed in particolare l'articolo 1 e l'allegato *A*;

Vista la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano;

Vista la direttiva 2004/24/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che modifica, per quanto riguarda i medicinali vegetali tradizionali, la direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano;

Vista la direttiva 2004/27/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che modifica la direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano;

Vista la direttiva 2003/94/CE della Commissione, dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i princìpi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione;

Visto il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni, recante recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 92/25/CEE, riguardante la distribuzione all'ingrosso dei medicinali per uso umano;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 539, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 92/26/CEE, riguardante la classificazione nella fornitura dei medicinali per uso umano;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 540, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 92/27/CEE, concernente l'etichettatura ed il foglietto illustrativo dei medicinali per uso umano;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 92/28/CEE, concernente la pubblicità dei medicinali per uso umano;

Visto il decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 185, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 92/73/CEE, in materia di medicinali omeopatici;

Visto il decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 93/39/CEE, che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE, relative ai medicinali;

Visto il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico;

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 2 dicembre 2005;

Acquisito il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, nella seduta del 9 febbraio 2006;

Acquisiti i pareri espressi dalle competenti Commissioni della Camera dei deputati;

Considerato che le competenti Commissioni del Senato della Repubblica non hanno espresso il parere nel termine previsto dall'articolo 1, comma 3, della legge 18 aprile 2005, n. 62;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 6 aprile 2006;

Sulla proposta del Ministro per le politiche comunitarie e del Ministro della salute, di concerto con i Ministri degli affari esteri, della giustizia e dell'economia e delle finanze;

EMANA

il seguente decreto legislativo:

TITOLO I

DEFINIZIONI

Art. 1.

Definizioni

1. Ai fini del presente decreto, valgono le seguenti definizioni:

a) prodotto medicinale o medicinale, di seguito indicato con il termine «medicinale»:

1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;

2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica;

b) sostanza: ogni materia, indipendentemente dall'origine; tale origine può essere:

1) umana, come: il sangue umano e suoi derivati;

2) animale, come: microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue;

3) vegetale, come: microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione;

4) chimica, come: elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi;

c) medicinale immunologico: ogni medicinale costituito da vaccini, tossine, sieri o allergeni. I vaccini, tossine o sieri comprendono in particolare: gli agenti impiegati allo scopo di indurre una immunità attiva o un'immunità passiva e gli agenti impiegati allo scopo di diagnosticare lo stato d'immunità. Gli allergeni sono medicinali che hanno lo scopo di individuare o indurre una modificazione acquisita specifica della risposta immunitaria verso un agente allergizzante;

d) medicinale omeopatico: ogni medicinale ottenuto a partire da sostanze denominate materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici, secondo un processo di produzione omeopatico descritto dalla farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee utilizzate ufficialmente negli Stati membri della Comunità europea; un medicinale omeopatico può contenere più sostanze;

e) radiofarmaco: qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario;

f) generatore di radionuclidi: qualsiasi sistema che include un radionuclide progenitore determinato da cui viene prodotto un radionuclide discendente che viene quindi rimosso per eluizione o con qualsiasi altro metodo ed usato in un radiofarmaco;

g) kit: qualsiasi preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel radiofarmaco finale, di solito prima della somministrazione;

h) precursore di radionuclidi: qualsiasi altro radionuclide prodotto per essere utilizzato quale tracciante di un'altra sostanza prima della somministrazione;

i) medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani: medicinali a base di componenti del sangue preparati industrialmente in stabilimenti pubblici o privati; tali medicinali comprendono in particolare l'albumina, i fattori della coagulazione e le immunoglobuline di origine umana;

l) reazione avversa: la reazione, nociva e non intenzionale, ad un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche;

m) reazione avversa grave: la reazione avversa che provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;

n) reazione avversa inattesa: la reazione avversa di cui non sono previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto la natura, la gravità o l'esito;

o) rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza: i rapporti periodici che contengono le informazioni specificate nell'articolo 130;

p) studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione: lo studio farmacoepidemiologico o la sperimentazione clinica effettuati conformemente alle condizioni stabilite all'atto dell'autorizzazione all'immissione in commercio allo scopo di identificare o quantificare un rischio per la sicurezza, correlato ad un medicinale per il quale è già stata rilasciata un'autorizzazione;

q) abuso di medicinali: l'uso volutamente eccessivo, prolungato o sporadico, di medicinali correlato ad effetti dannosi sul piano fisico o psichico;

r) distribuzione all'ingrosso di medicinali: qualsiasi attività consistente nel procurarsi, detenere, fornire o esportare medicinali, salvo la fornitura di medicinali al pubblico; queste attività sono svolte con i produttori o i loro depositari, con gli importatori, con gli altri distributori all'ingrosso e nei confronti dei farmacisti o degli altri soggetti autorizzati a fornire medicinali al pubblico;

s) obbligo di servizio pubblico: l'obbligo per i grossisti di garantire in permanenza un assortimento di medicinali sufficiente a rispondere alle esigenze di un territorio geograficamente determinato e di provvedere alla consegna delle forniture richieste in tempi brevissimi su tutto il territorio in questione;

t) rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: la persona designata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per rappresentarlo nello Stato membro interessato come rappresentante locale;

u) prescrizione medica: ogni ricetta medica rilasciata da un professionista autorizzato a prescrivere medicinali;

v) denominazione del medicinale: la denominazione che può essere un nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

z) denominazione comune: la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), di norma nella versione ufficiale italiana o, se questa non è ancora disponibile, nella versione inglese; soltanto, in mancanza di questa, è utilizzata la denominazione comune consuetudinaria;

aa) dosaggio del medicinale: il contenuto in sostanza attiva espresso, a seconda della forma farmaceutica, in quantità per unità posologica, per unità di volume o di peso;

bb) confezionamento primario: il contenitore o qualunque altra forma di confezionamento che si trova a diretto contatto con il medicinale;

cc) imballaggio esterno o confezionamento secondario: l'imballaggio in cui è collocato il confezionamento primario;

dd) etichettatura: le informazioni riportate sull'imballaggio esterno o sul confezionamento primario;

ee) foglio illustrativo: il foglio che reca informazioni destinate all'utente e che accompagna il medicinale;

ff) EMEA (European Medicines Agency): l'Agenzia europea per i medicinali istituita dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali, di seguito denominato: «regolamento (CE) n. 726/2004»;

gg) rischi connessi all'utilizzazione del medicinale:

1) ogni rischio connesso alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale per la salute del paziente o la salute pubblica;

2) ogni rischio di effetti indesiderabili sull'ambiente;

hh) rapporto rischio/beneficio: una valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale rispetto ai rischi definiti alla lettera *gg)*, numero 1);

ii) medicinale tradizionale di origine vegetale o fitoterapico tradizionale: medicinale che risponde ai requisiti di cui all'articolo 21, comma 1;

ll) medicinale di origine vegetale o fitoterapico: ogni medicinale che contiene esclusivamente come sostanze attive una o più sostanze vegetali o una o più preparazioni vegetali, oppure una o più sostanze vegetali in associazione ad una o più preparazioni vegetali;

mm) sostanze vegetali: tutte le piante, le parti di piante, le alghe, i funghi e i licheni, interi, a pezzi o tagliati, in forma non trattata, di solito essiccata, ma talvolta anche allo stato fresco. Sono altresì considerati sostanze vegetali taluni essudati non sottoposti ad un trattamento specifico. Le sostanze vegetali sono definite in modo preciso in base alla parte di pianta utilizzata e alla denominazione botanica secondo la denominazione binomiale (genere, specie, varietà e autore);

nn) preparazioni vegetali: preparazioni ottenute sottoponendo le sostanze vegetali a trattamenti quali estrazione, distillazione, spremitura, frazionamento, purificazione, concentrazione o fermentazione. In tale definizione rientrano anche sostanze vegetali triturate o polverizzate, tinture, estratti, olii essenziali, succhi ottenuti per spremitura ed essudati lavorati;

oo) gas medicinale: ogni medicinale costituito da una o più sostanze attive gassose miscelate o meno ad eccipienti gassosi;

pp) AIFA: Agenzia italiana del farmaco istituita dall'articolo 48, comma 2, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326;

qq) AIC: autorizzazione all'immissione in commercio.

Titolo II

CAMPO DI APPLICAZIONE

Art. 2.

Campo di applicazione; prevalenza della disciplina dei medicinali su altre discipline

1. Il presente decreto si applica ai medicinali per uso umano, preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo industriale, destinati ad essere immessi in commercio sul territorio nazionale, fatto salvo il disposto del comma 3.

2. In caso di dubbio, se un prodotto, tenuto conto dell'insieme delle sue caratteristiche, può rientrare contemporaneamente nella definizione di «medicinale» e nella definizione di un prodotto disciplinato da un'altra normativa comunitaria, si applicano le disposizioni del presente decreto.

3. I medicinali destinati esclusivamente all'esportazione e i prodotti intermedi sono soggetti soltanto alle disposizioni del titolo IV del presente decreto.

4. Le disposizioni sulla produzione dei medicinali contenute nel titolo IV, quelle del titolo VII e quelle del titolo XI si estendono, per quanto applicabili, alle materie prime farmacologicamente attive.

Art. 3.

Fattispecie escluse dalla disciplina

1. Le disposizioni del presente decreto non si applicano:

a) ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente, detti «formule magistrali», che restano disciplinati dall'articolo 5 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94;

b) ai medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o delle Farmacopee nazionali in vigore negli Stati membri dell'Unione europea, detti «formule officinali», e destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia;

c) ai medicinali destinati alle prove di ricerca e sviluppo, fatte salve le disposizioni di cui all'articolo 53, commi 13 e 14, e quelle del capo II del titolo IV del presente decreto e fermo restando quanto previsto dal decreto legislativo del 24 giugno 2003, n. 211, relativo all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali per uso umano;

d) ai prodotti intermedi destinati ad ulteriore trasformazione da parte di un produttore autorizzato, fatto salvo il disposto dell'articolo 2, comma 3;

e) ai radionuclidi utilizzati in forma preconfezionata;

f) al sangue intero, al plasma, alle cellule ematiche di origine umana, eccettuato il plasma nella cui produzione interviene un processo industriale.

Art. 4.

Salvaguardia delle norme sulla protezione radiologica; materie escluse dal campo di applicazione

1. Nessuna disposizione del presente decreto può essere interpretata come derogatoria alle norme relative alla protezione radiologica delle persone sottoposte ad esami o trattamenti medici o a quelle comunitarie che fissano le regole di base relative alla protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i pericoli derivanti dalle radiazioni ionizzanti.

2. Esulano dal campo di applicazione del presente decreto la disciplina dei prezzi dei medicinali e quella dell'inclusione degli stessi nelle classi dei medicinali erogati a carico del Servizio sanitario nazionale.

Art. 5.

Casi di non applicazione del titolo III

1. Le disposizioni del titolo III non si applicano ai medicinali preparati industrialmente su richiesta, scritta e non sollecitata, del medico, a ciò ritenuto idoneo dalle norme in vigore, il quale si impegna ad utilizzare i suddetti medicinali su un determinato paziente proprio o della struttura in cui opera, sotto la sua diretta e personale responsabilità; a tale ipotesi si applicano, ai fini della prescrizione, le disposizioni previste per le preparazioni magistrali dall'articolo 5 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94.

2. In caso di sospetta o confermata dispersione di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi, il Ministro della salute può autorizzare la temporanea distribuzione di un medicinale per cui non è autorizzata l'immissione in commercio, al fine di fronteggiare tempestivamente l'emergenza.

3. Nell'ipotesi disciplinata dal comma 2, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i produttori e gli operatori sanitari non sono soggetti alla responsabilità civile o amministrativa per le conseguenze derivanti dall'uso di un medicinale al di fuori delle indicazioni autorizzate o dall'uso di un medicinale non autorizzato, quando tale uso è raccomandato o prescritto dal Ministro della salute.

4. Resta salva la responsabilità per danno da prodotti difettosi, prevista dal decreto legislativo 6 settembre 2005, n. 206.

TITOLO III

IMMISSIONE IN COMMERCIO

Capo I

AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Art. 6.

Estensione ed effetti dell'autorizzazione

1. Nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n. 726/2004.

2. Quando per un medicinale è stata rilasciata una AIC ai sensi del comma 1, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni sono ugualmente soggetti ad autorizzazione ai sensi dello stesso comma 1; le AIC successive sono considerate, unitamente a quella iniziale, come facenti parte della stessa autorizzazione complessiva, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, comma 1.

3. Il titolare dell'AIC è responsabile della commercializzazione del medicinale. La designazione di un rappresentante non esonera il titolare dell'AIC dalla sua responsabilità legale.

4. L'autorizzazione di cui al comma 1 è richiesta anche per i generatori di radionuclidi, i kit e i radiofarmaci precursori di radionuclidi, nonché per i radiofarmaci preparati industrialmente.

Art. 7.

Radiofarmaci preparati al momento dell'uso

1. L'AIC non è richiesta per i radiofarmaci preparati al momento dell'uso, secondo le istruzioni del produttore, da persone o stabilimenti autorizzati ad usare tali medicinali, in uno dei centri di cura autorizzati e purché il radiofarmaco sia preparato a partire da generatori, kit o radiofarmaci precursori per i quali sia stata rilasciata l'AIC.

Art. 8.

Domanda di autorizzazione

1. Per ottenere una AIC il richiedente presenta una domanda all'AIFA, ad eccezione dei casi disciplinati dal regolamento (CE) n. 726/2004.

2. Una AIC può essere rilasciata esclusivamente a richiedenti stabiliti sul territorio comunitario.

3. La domanda contiene le informazioni e documentazioni sotto elencate le quali sono presentate conformemente all'allegato 1 al presente decreto, di seguito indicato come «allegato tecnico sulla domanda di AIC»:

a) nome o ragione sociale e domicilio o sede legale del richiedente e del produttore, se diverso dal primo; in caso di coproduzione, dovranno essere specificate, oltre alle sedi degli stabilimenti, italiani o esteri, le fasi di produzione e di controllo di pertinenza di ciascuno di essi;

b) denominazione del medicinale;

c) composizione qualitativa e quantitativa del medicinale riferita a tutti i componenti riportati utilizzando la denominazione comune;

d) valutazione dei rischi che il medicinale può comportare per l'ambiente. Tale impatto deve essere studiato e devono essere previste, caso per caso, misure specifiche per limitarlo;

e) descrizione del metodo di fabbricazione;

f) indicazioni terapeutiche, controindicazioni e reazioni avverse;

g) posologia, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione e durata presunta di stabilità;

h) motivi delle misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale, per la sua somministrazione ai pazienti e per l'eliminazione dei residui, unitamente all'indicazione dei rischi potenziali che il medicinale presenta per l'ambiente;

i) descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal produttore;

l) risultati:

1) delle prove farmaceutiche (chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche);

2) delle prove precliniche (tossicologiche e farmacologiche);

3) delle sperimentazioni cliniche;

m) descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza e, se del caso, del sistema di gestione dei rischi che sarà realizzato dal richiedente;

n) una dichiarazione che certifica che tutte le sperimentazioni cliniche eseguite al di fuori dell'Unione europea sono conformi ai requisiti etici contenuti nel decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;

o) un riassunto delle caratteristiche del prodotto redatto a norma dell'articolo 14, un modello dell'imballaggio esterno, con le indicazioni di cui all'articolo 73, e del confezionamento primario del medicinale, con le indicazioni di cui all'articolo 74, nonché il foglio illustrativo conforme all'articolo 77;

p) un idoneo documento dal quale risulta che il produttore ha ottenuto nel proprio Paese l'autorizzazione a produrre medicinali;

q) copia di ogni AIC relativa al medicinale in domanda, ottenuta in un altro Stato membro della Comunità europea o in un Paese terzo unitamente all'elenco degli Stati membri della Comunità europea, ove è in corso l'esame di una corrispondente domanda, ed alla copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo, già approvati dallo Stato membro o solo proposti dal richiedente, nonché copia della documentazione dettagliata recante i motivi di eventuali dinieghi dell'autorizzazione, sia nella Comunità europea che in un Paese terzo;

r) copia dell'assegnazione al medicinale della qualifica di medicinale orfano a norma del regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani, unitamente a copia del relativo parere dell'EMEA;

s) certificazione che il richiedente dispone di un responsabile qualificato per la farmacovigilanza e dei mezzi necessari a segnalare eventuali reazioni avverse, che si sospetta si siano verificate nella Comunità europea o in un Paese terzo.

4. Le informazioni di cui alla lettera *q)* del comma 3 sono aggiornate ogniqualvolta intervengono modifiche nella documentazione o nelle situazioni di diritto e di fatto richiamate nella lettera medesima.

5. I documenti e le informazioni relativi ai risultati delle prove farmaceutiche e precliniche e delle sperimentazioni cliniche, di cui al comma 3, lettera *l)*, sono accompagnati da riassunti dettagliati ai sensi dell'articolo 15.

6. Le disposizioni del presente articolo e quelle dell'allegato tecnico sulla domanda di AIC possono essere modificate e integrate con decreto del Ministro della salute, in conformità alle direttive e alle raccomandazioni della Comunità europea.

Art. 9.

Informazioni e documenti aggiuntivi a corredo della domanda di AIC di generatori di radionuclidi

1. La domanda di AIC di un generatore di radionuclidi è corredata anche delle informazioni e dei documenti seguenti:

a) una descrizione generale del sistema con una dettagliata descrizione dei componenti dello stesso suscettibili di influire sulla composizione o sulla qualità della preparazione del radionuclide derivato;

b) le caratteristiche qualitative e quantitative dell'eluato o del sublimato.

Art. 10.

Domande semplificate di AIC per i medicinali generici

1. In deroga all'articolo 8, comma 3, lettera *l)*, e fatta salva la disciplina della tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento che è autorizzato o è stato autorizzato a norma dell'articolo 6 da almeno otto anni in Italia o nella Comunità europea.

2. Un medicinale generico autorizzato ai sensi del presente articolo non può essere immesso in commercio, finché non sono trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento. Un chiaro riferimento a tale divieto è contenuto nel provvedimento di AIC.

3. Se il medicinale di riferimento non è stato autorizzato in Italia ma in un altro Stato membro della Comunità europea, il richiedente indica nella domanda il nome dello Stato membro in cui il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato. L'AIFA chiede all'autorità competente dell'altro Stato membro di trasmettere, entro un mese, la conferma che il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato,

insieme alla composizione completa del medicinale di riferimento e, se necessario, ad altra documentazione pertinente, con riferimento, in particolare, alla data dell'AIC rilasciata nello Stato estero.

4. Il periodo di dieci anni di cui al comma 2 è esteso ad un massimo di undici anni se durante i primi otto anni di tale decennio il titolare dell'AIC ottiene un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, dalla valutazione scientifica preliminare all'autorizzazione, sono state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti.

5. Ai fini del presente articolo si intende per:

a) medicinale di riferimento: un medicinale autorizzato a norma dell'articolo 6 nel rispetto delle prescrizioni dell'articolo 8;

b) medicinale generico: un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano, in base alle informazioni supplementari fornite dal richiedente, differenze significative, né delle proprietà relative alla sicurezza, né di quelle relative all'efficacia. Agli effetti della presente lettera, le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica. Il richiedente può non presentare studi di biodisponibilità se può provare che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti definiti nelle appropriate linee guida. Il medicinale generico è definito equivalente ai sensi dell'articolo 1-bis del decreto-legge 27 maggio 2005, n. 87, convertito, con modificazioni, dalla legge 26 luglio 2005, n. 149.

6. Se il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico di cui al comma 5, lettera *b)*, o se non è possibile dimostrare la bioequivalenza con studi di biodisponibilità, oppure in caso di cambiamenti della o delle sostanze attive, delle indicazioni terapeutiche, del dosaggio, della forma farmaceutica o della via di somministrazione rispetto a quelli del medicinale di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche appropriate.

7. Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. I dati supplementari da fornire soddisfano i criteri pertinenti di cui all'allegato tecnico sulla domanda di AIC e le relative linee guida. Non è necessario fornire i risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel dossier del medicinale di riferimento. Se i risultati presentati non sono ritenuti sufficienti a garantire l'equivalenza del biogenerico o biosimilare con il medicinale biologico di riferimento è presentata una domanda nel rispetto di tutti i requisiti previsti dall'articolo 8.

8. In aggiunta alle disposizioni dei commi da 1 a 4, se per una sostanza di impiego medico ben noto è presentata una domanda per una nuova indicazione, è concesso per i relativi dati un periodo di esclusiva non cumulativo di un anno, a condizione che per la nuova indicazione siano stati condotti significativi studi preclinici o clinici. Il periodo di esclusiva è riportato nel provvedimento di AIC.

9. L'esecuzione degli studi e delle sperimentazioni necessari ai fini dell'applicazione dei commi 1, 2, 3, 4, 5, 6, e 7, non comportano pregiudizio alla tutela della proprietà industriale e commerciale.

10. I periodi di protezione di cui ai commi da 1 a 4 non si applicano ai medicinali di riferimento per i quali una domanda di AIC è stata presentata prima della data di entrata in vigore del presente decreto. A tali medicinali continuano ad applicarsi le disposizioni già previste dall'articolo 8, commi 5 e 6, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni.

Art. 11.

Domande bibliografiche di AIC

1. In deroga all'articolo 8, comma 3, lettera *l)*, e fatto salvo il diritto sulla tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche, se può dimostrare che le sostanze attive del medicinale sono di impiego medico ben consolidato nella Comunità europea da almeno dieci anni e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza, secondo le condizioni di cui all'allegato tecnico sulla domanda di AIC. In tale caso i risultati degli studi preclinici e clinici sono sostituiti dai dati ottenuti dalla letteratura scientifica appropriata.

Art. 12.

Associazioni fisse

1. Nel caso di medicinali contenenti sostanze attive presenti nella composizione di medicinali autorizzati ma non ancora utilizzati in associazione a fini terapeutici, sono presentati i risultati delle nuove prove precliniche e delle nuove sperimentazioni cliniche relative all'associazione a norma dell'articolo 8, comma 3, lettera *l)*; il richiedente non è tenuto a fornire la documentazione scientifica relativa a ciascuna singola sostanza attiva.

Art. 13.

Consenso all'utilizzazione del dossier da parte di terzi

1. Dopo il rilascio dell'AIC, il titolare dell'autorizzazione può consentire che sia fatto ricorso alla documentazione farmaceutica, preclinica e clinica contenuta nel dossier del proprio medicinale al fine della successiva presentazione di una domanda relativa ad altri medici-

nali che hanno una identica composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive e la stessa forma farmaceutica.

Art. 14.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto contiene le informazioni riportate nell'allegato 2 al presente decreto nell'ordine e con la numerazione indicati.

2. Per le autorizzazioni di cui all'articolo 10 non sono incluse quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento che si riferiscono a indicazioni o a dosaggi ancora coperti da brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale generico.

3. Il contenuto del riassunto delle caratteristiche del prodotto può essere modificato con decreto del Ministro della salute, conformemente alle disposizioni comunitarie.

Art. 15.

Esperti che elaborano le documentazioni

1. A cura del richiedente, i riassunti dettagliati di cui all'articolo 8, comma 5, prima di essere presentati all'AIFA, devono essere elaborati e firmati da esperti in possesso delle necessarie qualifiche tecniche o professionali, correlate alla materia trattata, specificate in un breve *curriculum vitae*.

2. Le persone in possesso delle qualifiche tecniche e professionali di cui al comma 1 giustificano l'eventuale ricorso alla letteratura scientifica di cui all'articolo 11, conformemente alle previsioni dell'allegato tecnico sulla domanda di AIC.

3. I riassunti dettagliati sono parte del dossier che il richiedente presenta all'AIFA.

Capo II

NORME SPECIALI APPLICABILI AI MEDICINALI OMEOPATICI

Art. 16.

Procedura semplificata di registrazione

1. Un medicinale omeopatico è soggetto, ai fini dell'immissione in commercio, ad una procedura semplificata di registrazione, soltanto se il medicinale:

a) è destinato ad essere somministrato per via orale od esterna;

b) non reca specifiche indicazioni terapeutiche sull'etichetta o tra le informazioni di qualunque tipo che si riferiscono al prodotto;

c) ha un grado di diluizione tale da garantirne la sicurezza; in ogni caso il medicinale non può contenere più di una parte per diecimila di tintura madre, né più di 1/100 della più piccola dose eventualmente utilizzata nell'allopatia per le sostanze attive la cui presenza in un medicinale allopatico comporta l'obbligo di presentare una ricetta medica.

2. Con decreto del Ministro della salute sono adottati eventuali nuovi parametri concernenti la sicurezza del medicinale omeopatico in sostituzione o a integrazione di quelli previsti dalla lettera *c)* del comma 1, conformemente a quanto stabilito dalla Comunità europea.

3. Al momento della registrazione, l'AIFA stabilisce il regime di fornitura del medicinale.

4. Le disposizione degli articoli 8, comma 3, 29, comma 1, da 33 a 40, 52, comma 8, lettere *a)*, *b)* e *c)*, e 141 si applicano, per analogia, alla procedura semplificata di registrazione dei medicinali omeopatici, ad eccezione delle prove di efficacia terapeutica.

Art. 17.

Contenuto della domanda di registrazione semplificata

1. La domanda di registrazione semplificata può riguardare una serie di medicinali ottenuti dagli stessi materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici.

2. In ogni caso la domanda di registrazione semplificata, da presentare conformemente ad uno specifico modello stabilito dall'AIFA entro tre mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto e pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, deve contenere ed essere corredata dei seguenti dati e documenti diretti, in particolare, a dimostrare la qualità farmaceutica e l'omogeneità dei lotti di produzione:

a) denominazione scientifica del materiale o dei materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici o altra denominazione figurante in una farmacopea, con l'indicazione delle diverse vie di somministrazione, forme farmaceutiche e gradi di diluizione da registrare;

b) denominazione propria della tradizione omeopatica;

c) dossier che descrive le modalità con cui si ottiene e si controlla ciascun materiale di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppo omeopatico e ne dimostra l'uso omeopatico mediante un'adeguata bibliografia;

d) documentazione concernente i metodi di produzione e di controllo per ogni forma farmaceutica e una descrizione dei metodi di diluizione e dinamizzazione;

e) autorizzazione alla produzione dei medicinali oggetto della domanda;

f) copia di ogni registrazione o autorizzazione eventualmente ottenuta per lo stesso medicinale in altri Stati membri della Comunità europea;

g) un modello dell'imballaggio esterno e del confezionamento primario dei medicinali da registrare;

h) dati concernenti la stabilità del medicinale.

Art. 18.

Medicinali omeopatici a cui non si applica la procedura semplificata di registrazione

1. I medicinali omeopatici diversi da quelli a cui si riferisce l'articolo 16, comma 1, devono essere autoriz-

zati ed etichettati conformemente agli articoli 8, 10, 11, 12, 13 e 14. Nei riguardi della documentazione presentata a sostegno della domanda si applica il disposto dell'articolo 8, comma 4. Per tali prodotti possono essere previste, con decreto del Ministro della salute, su proposta dell'AIFA, norme specifiche relative alle prove precliniche e alle sperimentazioni cliniche, in coerenza con i princìpi e le caratteristiche della medicina omeopatica praticata in Italia.

2. Il titolo IX del presente decreto si applica ai medicinali omeopatici, ad eccezione di quelli ai quali si riferisce l'articolo 16, comma 1.

Art. 19.

Comunicazioni in ambito comunitario

1. L'AIFA comunica agli altri Stati membri della Comunità europea ogni informazione necessaria a garantire la qualità e l'innocuità dei medicinali omeopatici prodotti e immessi in commercio nella Comunità europea.

Art. 20.

Disposizione transitoria sui medicinali omeopatici; estensione della disciplina ai medicinali antroposofici

1. Per i medicinali omeopatici presenti sul mercato italiano alla data del 6 giugno 1995, resta fermo quanto previsto dalla normativa vigente alla data di entrata in vigore del presente decreto; l'autorizzazione o la registrazione semplificata di tali prodotti è rilasciata secondo la disciplina del presente decreto.

2. Ai prodotti di cui al comma 1 si applicano, in ogni caso, le disposizioni previste dal titolo IX.

3. I medicinali antroposofici descritti in una farmacopea ufficiale e preparati secondo un metodo omeopatico sono assimilabili, agli effetti del presente decreto, ai medicinali omeopatici.

Capo III

DISPOSIZIONI SPECIALI RELATIVE AI MEDICINALI DI ORIGINE VEGETALE TRADIZIONALI

Art. 21.

Registrazione basata sull'impiego tradizionale

1. Una procedura di registrazione semplificata, di seguito denominata: «registrazione basata sull'impiego tradizionale», si applica, ai fini dell'immissione in commercio, ai medicinali di origine vegetale che soddisfano tutti i seguenti criteri:

a) hanno esclusivamente indicazioni appropriate per i medicinali di origine vegetale tradizionali i quali, per la loro composizione ed il loro obiettivo terapeutico, sono concepiti e realizzati per essere utilizzati senza intervento del medico per la diagnosi o per la prescrizione o per la sorveglianza nel corso del trattamento;

b) ne è prevista la somministrazione esclusivamente ad un determinato dosaggio e schema posologico;

c) sono preparazioni per uso orale, esterno o inalatorio;

d) sono stati oggetto di impiego tradizionale per un periodo conforme a quanto previsto dall'articolo 23, comma 1, lettera *c)*;

e) dispongono di sufficienti dati di impiego tradizionale; in particolare, hanno dimostrato di non essere nocivi nelle condizioni d'uso indicate e i loro effetti farmacologici o la loro efficacia risultano verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data.

2. In deroga al disposto dell'articolo 1, comma 1, lettera *ll)*, la presenza nel medicinale di origine vegetale di vitamine o minerali, per la sicurezza dei quali esistono prove ben documentate, non impedisce al prodotto di essere ammissibile alla registrazione ai sensi del comma 1, a condizione che l'azione delle vitamine o dei minerali sia secondaria rispetto a quella delle sostanze attive vegetali per quanto riguarda le indicazioni specifiche richieste.

3. Le disposizioni di cui al presente capo non si applicano, tuttavia, nei casi in cui le autorità competenti ritengono che un medicinale di origine vegetale tradizionale soddisfa i criteri per l'autorizzazione ai sensi dell'articolo 6 o per la registrazione in base all'articolo 16.

Art. 22.

Stabilimento del richiedente e del titolare della registrazione e autorità competente per la registrazione

1. Il richiedente e il titolare della registrazione sono stabiliti nella Comunità europea.

2. La domanda diretta a ottenere una registrazione basata sull'impiego tradizionale deve essere presentata all'AIFA.

Art. 23.

Contenuto della domanda

1. La domanda è corredata degli elementi di seguito specificati:

a) le informazioni e i documenti:

1) di cui all'articolo 8, comma 3, lettere da *a)* ad *i)*, *o)* e *p)*;

2) i risultati delle prove farmaceutiche di cui all'articolo 8, comma 3, lettera *l)*, numero 1);

3) il riassunto delle caratteristiche del prodotto di cui all'allegato 2 privo dei dati di cui alla sezione 5;

4) nel caso di associazioni di sostanze o preparazioni vegetali come quelle descritte nell'articolo 1, lettera *ll)*, o all'articolo 21, comma 2, le informazioni di cui all'articolo 21, comma 1, lettera *e)*, si riferiscono all'associazione di sostanze o preparazioni vegetali in quanto tale; se le singole sostanze attive non sono sufficientemente note, i dati devono riferirsi anche a ciascuna sostanza attiva;

b) ogni autorizzazione o registrazione ottenuta dal richiedente in un altro Stato membro della Comunità europea o in un Paese terzo per l'immissione in com-

mercio del medicinale e informazioni particolareggiate concernenti eventuali decisioni di rifiuto di un'autorizzazione o registrazione nella Comunità europea o in un Paese terzo, con indicazione delle motivazioni alla base di ciascun rifiuto;

c) la documentazione bibliografica o le certificazioni di esperti comprovanti che il medicinale in questione o un prodotto corrispondente ha avuto un impiego tradizionale per un periodo di almeno trent'anni anteriormente alla data di presentazione della domanda, di cui almeno quindici anni nella Comunità europea; ove necessario l'AIFA può chiedere al Comitato dei medicinali di origine vegetale istituito dalla direttiva 2004/24/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, di seguito direttiva 2004/24/CE, di esprimere un parere sull'adeguatezza della dimostrazione dell'uso di lunga data del medicinale in questione o del prodotto corrispondente. In tal caso, l'AIFA presenta la documentazione ritenuta pertinente a sostegno della richiesta;

d) una rassegna bibliografica dei dati inerenti alla sicurezza unitamente alla relazione dell'esperto. L'AIFA può richiedere ulteriori dati per la valutazione della sicurezza del medicinale in questione.

2. L'allegato tecnico sulla domanda di AIC si applica, per analogia, anche alle informazioni e ai documenti di cui alla lettera *a)* del comma 1.

3. Agli effetti del comma 1, lettera *c)*, è considerato corrispondente un prodotto che contiene le stesse sostanze attive a prescindere dagli eccipienti utilizzati, ha le stesse indicazioni o indicazioni analoghe, ha un dosaggio e una posologia equivalenti ed è somministrato per la stessa via di somministrazione o per una via simile a quella del medicinale oggetto della richiesta.

4. Il requisito dell'impiego medicinale per un periodo di trent'anni, di cui al comma 1, lettera *c)*, si intende soddisfatto anche nel caso in cui il prodotto è stato commercializzato in assenza di un'autorizzazione specifica. Si intende parimenti soddisfatto nel caso in cui durante tale periodo il numero o il quantitativo delle sostanze attive del medicinale è stato ridotto.

5. Se il prodotto è stato impiegato nella Comunità europea da meno di quindici anni, ma risulta per ogni altro aspetto ammissibile alla registrazione semplificata, l'AIFA consulta il Comitato dei medicinali vegetali istituito dalla direttiva 2004/24/CE in merito al prodotto in questione, presentando la documentazione rilevante a sostegno della richiesta di registrazione. Nell'adottare la decisione definitiva l'AIFA tiene conto delle valutazioni del Comitato e della monografia comunitaria sulla sostanza vegetale dallo stesso eventualmente redatta, pertinente per il prodotto oggetto della domanda.

Art. 24.

Applicazione ai medicinali di origine vegetale tradizionali della procedura di mutuo riconoscimento e della procedura decentrata.

1. Fermo restando quanto previsto dall'articolo 16-*nonies*, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, e successive modificazioni, di seguito direttiva 2001/83/CE, il capo V del presente titolo si applica, per analogia, alle registrazioni concesse ai sensi dell'articolo 21, purché:

a) sia stata redatta una monografia comunitaria sulle erbe, ai sensi dell'articolo 16-*nonies*, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE; oppure;

b) il medicinale di origine vegetale sia costituito da sostanze vegetali, preparazioni vegetali o loro associazioni figuranti nell'elenco di cui all'articolo 26.

2. Per gli altri medicinali di origine vegetale di cui all'articolo 21, l'AIFA, nel valutare una domanda di registrazione basata sull'impiego tradizionale, tiene in debita considerazione le registrazioni rilasciate da un altro Stato membro della Comunità europea ai sensi del capo 2-*bis* del titolo III della direttiva 2001/83/CE.

Art. 25.

Diniego della registrazione

1. La registrazione del prodotto basata sull'impiego tradizionale è negata se la domanda non è conforme agli articoli 21, 22 o 23 oppure se sussiste almeno una delle seguenti condizioni:

a) la composizione qualitativa e/o quantitativa non corrisponde a quella dichiarata;

b) le indicazioni non sono conformi alle condizioni di cui all'articolo 21;

c) il prodotto potrebbe essere nocivo nelle normali condizioni d'impiego;

d) i dati sull'impiego tradizionale sono insufficienti, in particolare se gli effetti farmacologici o l'efficacia non sono verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data;

e) la qualità farmaceutica non è sufficientemente dimostrata.

2. L'AIFA comunica al richiedente, alla Commissione europea e a qualsiasi autorità competente che ne faccia richiesta le decisioni di diniego della registrazione basata sull'impiego tradizionale e le relative motivazioni.

Art. 26.

Domande relative a sostanze o preparati compresi nello specifico elenco comunitario

1. Se la domanda di registrazione del prodotto basata sull'impiego tradizionale si riferisce ad una sostanza vegetale, ad una preparazione vegetale o una loro associazione che figurano nell'elenco previsto dall'articolo 16-*septies* della direttiva 2001/83/CE non occorre

fornire le informazioni di cui all'articolo 23, comma 1, lettere *b)*, *c)* e *d)*, e conseguentemente il disposto dell'articolo 25, comma 1, lettere *c)* e *d)*, non trova applicazione.

2. Se una sostanza vegetale, una preparazione vegetale o una loro associazione sono cancellati dall'elenco di cui al comma 1, le registrazioni di medicinali di origine vegetale contenenti tale sostanza o associazione rilasciate ai sensi dello stesso comma sono revocate, salvo nel caso in cui sono presentati entro tre mesi le informazioni e i documenti di cui all'articolo 23, comma 1.

Art. 27.

Altre disposizioni applicabili ai medicinali di origine vegetale tradizionali

1. Alla registrazione basata sull'impiego tradizionale concessa in forza del presente capo si applicano, per analogia, l'articolo 3, comma 1, lettera *a)* e *b)*, l'articolo 6, comma 1, l'articolo 15, l'articolo 29, comma 1, gli articoli 30, 34, 38, 39, gli articoli da 50 a 56, da 87 a 98, da 129 a 134, da 140 a 148, l'articolo 152, comma 2, e l'articolo 155, nonché le norme di buona fabbricazione relative ai medicinali per uso umano stabilite dalla Comunità europea.

2. In aggiunta a quanto previsto agli articoli da 73 a 82, l'etichettatura e il foglio illustrativo dei medicinali di origine vegetale tradizionali recano inoltre una dicitura che precisa che:

a) il prodotto è un medicinale di origine vegetale d'uso tradizionale da utilizzare per indicazioni specifiche basate esclusivamente sull'impiego di lunga data; e;

b) l'utilizzatore deve consultare un medico o un operatore sanitario qualificato nel caso di persistenza dei sintomi durante l'impiego del medicinale in questione o se insorgono reazioni avverse non riportate nel foglio illustrativo.

3. L'etichettatura e il foglio illustrativo indicano, altresì, il tipo di impiego tradizionale cui si fa riferimento.

4. In aggiunta a quanto previsto dagli articoli da 113 a 127, qualunque forma pubblicitaria di un medicinale registrato ai sensi del presente capo reca la seguente dicitura: medicinale di origine vegetale tradizionale (o fitoterapico tradizionale) da utilizzare per indicazioni specifiche basate esclusivamente sull'impiego di lunga data.

5. Al fine di consentire la piena applicazione del presente decreto entro il 20 maggio 2011, il Ministero della salute, entro il 20 maggio 2010, anche sulla base degli orientamenti assunti in materia dalla Commissione europea e dalla Corte di giustizia, detta specifiche indicazioni volte a chiarire la linea di demarcazione fra la disciplina dei medicinali tradizionali di origine vegetale di cui al presente capo e quella degli alimenti o di altri tipi di prodotti oggetto di normativa comunitaria.

Art. 28.

Partecipazione italiana al comitato dei medicinali di origine vegetale

1. Il componente italiano titolare e il componente italiano supplente del Comitato dei medicinali di origine vegetale istituito dalla direttiva 2004/24/CE sono nominati con decreto del Ministro della salute, nel rispetto della disciplina comunitaria.

Capo IV

Procedura per il rilascio dell'autorizzazione istruttoria

Art. 29.

Durata del procedimento; effetti indotti da domande presentate in altri Stati membri

1. Fatto salvo quanto previsto dal comma 2, l'AIFA adotta le proprie determinazioni sulla domanda di AIC, entro il termine di duecentodieci giorni dalla ricezione di una domanda valida.

2. Se la domanda di rilascio di un'autorizzazione è presentata, oltre che in Italia, anche in un altro Stato membro della Comunità europea, si applicano gli articoli da 41 a 49.

3. L'AIFA, se nel corso dell'istruttoria rileva che un'altra domanda di AIC per lo stesso medicinale è all'esame in un altro Stato membro della Comunità europea, non procede alla valutazione della domanda e informa il richiedente che si applicano gli articoli da 41 a 49.

4. L'AIFA, quando nel corso dell'istruttoria è informata, a norma dell'articolo 8, comma 3, lettera *q)*, che un altro Stato membro della Comunità europea ha autorizzato il medicinale oggetto di domanda di AIC, respinge la domanda se non è stata presentata a norma degli articoli da 41 a 49.

Art. 30.

Istruttoria della domanda

1. Ai fini della istruttoria della domanda presentata a norma degli articoli 8, 10, 11, 12 e 13, l'AIFA:

a) verifica la conformità del fascicolo presentato a norma degli articoli 8, 10, 11, 12 e 13 e accerta la sussistenza delle condizioni per il rilascio dell'AIC;

b) può sottoporre il medicinale, le relative materie prime e, eventualmente, i prodotti intermedi o altri componenti al controllo dell'Istituto superiore di sanità, quale laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali, per accertare che i metodi di controllo impiegati dal produttore e descritti nella documentazione, conformemente all'articolo 8, comma 3, lettera *i)*, sono soddisfacenti; l'AIFA può altresì disporre, riguardo al medicinale oggetto della richiesta di autorizzazione, verifiche ispettive volte ad accertare la veridicità dei dati sperimentali, la conformità alle norme di buona fabbricazione del processo di produzione, l'eticità delle sperimentazioni cliniche effettuate e la conformità delle sperimentazioni alle norme vigenti;

c) può, se del caso, esigere che il richiedente completi la documentazione a corredo della domanda con riferimento agli elementi di cui all'articolo 8, comma 3, e agli articoli 10, 11, 12 e 13. Quando l'AIFA si avvale di questa facoltà, i termini di cui al comma 1 dell'articolo 29 sono sospesi finché non sono stati forniti i dati complementari richiesti. Parimenti detti termini sono sospesi per il tempo eventualmente concesso al richiedente per fornire i chiarimenti richiesti.

2. L'AIFA accerta che i produttori e gli importatori di medicinali provenienti da paesi terzi sono in grado di realizzare la produzione nell'osservanza delle indicazioni fornite ai sensi dell'articolo 8, comma 3, lettera *e)*, e di effettuare i controlli secondo i metodi descritti nella documentazione, conformemente all'articolo 8, comma 3, lettera *i)*. Quando vi è un giustificato motivo, può consentire che i produttori e gli importatori di medicinali provenienti da paesi terzi, facciano effettuare da terzi talune fasi della produzione e dei controlli di cui sopra; in tale caso, le verifiche dell'AIFA sono effettuate anche nello stabilimento indicato dal produttore o dall'importatore.

Art. 31.

Informazione sull'AIC

1. L'AIFA, quando rilascia l'AIC, notifica al titolare la relativa determinazione comprendente il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e l'etichettatura.

2. L'AIFA adotta annualmente un programma di controllo della conformità delle informazioni recate dal riassunto delle caratteristiche del prodotto o foglio illustrativo dei medicinali a quelle approvate al momento del rilascio dell'AIC o con successivo provvedimento dell'AIFA.

3. L'AIFA cura la sollecita pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, per estratto, del provvedimento di AIC e provvede a rendere pubblico il riassunto delle caratteristiche del prodotto e le sue successive modificazioni.

Art. 32.

Rapporto di valutazione

1. L'AIFA, avvalendosi della Commissione consultiva tecnico-scientifica, istituita ai sensi dell'articolo 19 del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, redige un rapporto di valutazione e formula eventuali osservazioni sulla documentazione presentata a corredo della domanda per quanto riguarda i risultati delle prove farmaceutiche, precliniche e delle sperimentazioni cliniche. Il rapporto di valutazione è aggiornato ogniqualvolta si rendano disponibili nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualità, sicurezza o efficacia del medicinale di cui trattasi.

2. L'AIFA provvede sollecitamente a rendere accessibile al pubblico, tramite il sito internet, il rapporto di valutazione, unitamente alle proprie decisioni motivate, previa cancellazione di tutte le informazioni commerciali a carattere riservato. La motivazione delle decisioni è fornita separatamente per ogni indicazione richiesta.

Art. 33.

Autorizzazione subordinata a condizioni

1. In circostanze eccezionali e previa consultazione del richiedente, l'autorizzazione può essere rilasciata a condizione che il richiedente ottemperi a determinati obblighi, in particolare attinenti alla sicurezza del medicinale, alla notifica all'AIFA di qualsiasi evento avverso collegato all'uso del medicinale e a particolari misure da adottare.

2. Tale autorizzazione può essere rilasciata solo per ragioni obiettive e verificabili e deve basarsi su uno dei motivi previsti nell'allegato tecnico sulla domanda di AIC.

3. Il mantenimento dell'autorizzazione è subordinato alla valutazione annuale del rispetto di tali condizioni. La lista delle condizioni è resa accessibile, senza ritardo, con la pubblicazione nel sito internet dell'AIFA. Con le stesse modalità sono rese pubbliche le scadenze fissate per gli adempimenti e la data della loro realizzazione.

Art. 34.

Obblighi del titolare dell'AIC

1. Dopo il rilascio dell'AIC, il titolare tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di produzione e di controllo di cui all'articolo 8, comma 3, lettere *e)* ed *i)*, e introduce le variazioni necessarie affinché il medicinale sia prodotto e controllato in base a metodi scientifici generalmente accettati.

2. Le variazioni di cui al comma 1 devono essere approvate dall'AIFA.

3. Il titolare dell'autorizzazione informa immediatamente l'AIFA di ogni nuovo dato che può implicare modifiche delle informazioni o dei documenti di cui agli articoli 8, comma 3, e 10, 11, 12, 13 e 14 o all'articolo 32, paragrafo 5, della direttiva 2001/83/CE, o all'allegato tecnico sulla domanda di AIC. In particolare, all'AIFA sono comunicati immediatamente i divieti o le restrizioni imposti dalle autorità competenti di qualsiasi paese nel quale il medicinale è immesso in commercio e qualsiasi altro nuovo dato che può influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medesimo.

4. Ai fini della valutazione continua del rapporto rischio/beneficio, l'AIFA può chiedere in qualsiasi momento al titolare dell'AIC di presentare dati che dimostrano che il rapporto rischio/beneficio resta favorevole.

5. Dopo il rilascio dell'autorizzazione, il titolare informa l'AIFA della data di effettiva commercializzazione del medicinale nel territorio nazionale, tenendo conto delle diverse presentazioni autorizzate.

6. Il titolare comunica, inoltre, all'AIFA la cessazione, temporanea o definitiva, della commercializzazione del medicinale nel territorio nazionale. Detta

comunicazione è effettuata non meno di due mesi prima dell'interruzione della commercializzazione del prodotto, fatto salvo il caso di interruzione dovuta a circostanze imprevedibili ed eccezionali. Il termine non si applica alle sospensioni della commercializzazione connesse a motivi di sicurezza del prodotto.

7. Quando adotta un'iniziativa diretta a ritirare il prodotto dal mercato o a sospenderne la commercializzazione, per ragioni attinenti all'efficacia del medicinale o alla protezione della salute pubblica, il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale la notifica immediatamente all'AIFA e alle competenti autorità sanitarie degli altri paesi della Comunità europea interessati; l'AIFA comunica all'EMEA l'iniziativa notificata dal responsabile dell'immissione in commercio del medicinale.

8. Il titolare dell'AIC fornisce, su richiesta dell'AIFA, in particolare nell'ambito della farmacovigilanza, tutti i dati relativi ai volumi di vendita del medicinale e qualsiasi dato in suo possesso relativo al volume delle prescrizioni.

Art. 35.

Modifiche delle autorizzazioni

1. Alle modifiche delle AIC si applicano le disposizioni del regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione, del 3 giugno 2003, relativo all'esame delle modifiche dei termini di un'AIC di medicinali per uso umano o per uso veterinario rilasciata da un'autorità competente di uno Stato membro, e successive modificazioni, di seguito regolamento (CE) n. 1084/2003, anche nel caso in cui le autorizzazioni non rientrano nelle specifiche ipotesi contemplate dall'articolo 1 del predetto regolamento.

Art. 36.

Provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza

1. Se il titolare di una AIC, rilasciata dall'AIFA ai sensi del presente decreto, prende misure restrittive urgenti in caso di rischio per la salute pubblica, deve informare immediatamente l'AIFA. Se l'AIFA non solleva obiezioni entro ventiquattro ore dal ricevimento dell'informazione, le misure restrittive urgenti si considerano approvate.

2. La misura restrittiva urgente deve essere applicata entro un periodo di tempo concordato con l'AIFA.

3. La domanda di variazione riguardante la misura restrittiva urgente deve essere presentata immediatamente, e in ogni caso entro quindici giorni dalla data di entrata in vigore della misura restrittiva, all'AIFA, per le conseguenti determinazioni.

4. Se l'AIFA impone per motivi di sicurezza provvedimenti restrittivi urgenti al titolare, il titolare è obbligato a presentare una domanda di variazione che tiene conto dei provvedimenti restrittivi imposti da parte dell'AIFA.

5. Il provvedimento restrittivo urgente deve essere applicato entro un periodo di tempo concordato con l'AIFA.

6. La domanda di variazione riguardante il provvedimento restrittivo urgente, inclusa la documentazione a sostegno della modifica, deve essere presentata immediatamente e, in ogni caso, entro quindici giorni dalla data di entrata in vigore della imposizione del provvedimento restrittivo urgente, all'AIFA per le conseguenti determinazioni.

7. Le disposizioni dei commi 4, 5 e 6 lasciano impregiudicato quanto previsto dall'articolo 47, commi 2 e 3.

Art. 37.

Smaltimento scorte o termine per il ritiro delle confezioni a seguito di autorizzazione di modifiche

1. Nei casi di modifiche autorizzate ai sensi dell'articolo 35, l'AIFA, quando a ciò non ostano motivi di salute pubblica o di trasparenza del mercato, valutata l'eventuale richiesta dell'azienda interessata, concede lo smaltimento delle scorte del medicinale oggetto di modifica o un termine per il ritiro dal commercio delle confezioni per le quali è intervenuta la modifica.

Art. 38.

Durata, rinnovo, decadenza e rinuncia dell'autorizzazione

1. Salvo il disposto dei commi 4 e 5, l'AIC ha una validità di cinque anni.

2. L'AIC, anche se rilasciata anteriormente alla data di entrata in vigore del presente decreto, può essere rinnovata dopo cinque anni sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio effettuata dall'AIFA. A tal fine, il titolare dell'AIC fornisce all'AIFA, almeno sei mesi prima della data di scadenza della validità dell'autorizzazione ai sensi del comma 1, una versione aggiornata del dossier di autorizzazione del medicinale relativa a tutti gli aspetti attinenti alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia, comprensiva di tutte le variazioni apportate dopo il rilascio dell'AIC. Eventuali variazioni del dossier che si rendono necessarie per l'aggiornamento dello stesso ai fini del rinnovo, sono presentate separatamente all'ufficio competente dell'AIFA; esse sono elencate nella domanda di rinnovo.

3. Dopo il rinnovo, l'AIC ha validità illimitata, salvo che l'AIFA decida, per motivi giustificati connessi con la farmacovigilanza, di procedere a un ulteriore rinnovo di durata quinquennale a norma del comma 2.

4. I medicinali che al momento dell'entrata in vigore del presente decreto hanno già ottenuto uno o più rinnovi dell'AIC, presentano un'ulteriore domanda ai sensi del comma 2. Dopo tale rinnovo, se non diversamente disposto dall'AIFA, l'AIC ha validità illimitata.

5. Qualsiasi AIC di un medicinale decade se non è seguita dall'effettiva commercializzazione sul territorio nazionale entro i tre anni successivi al rilascio. Se un medicinale non è immesso in commercio sul territorio nazionale entro sessanta giorni dalla data di inizio di

efficacia dell'autorizzazione rilasciata dall'AIFA, il responsabile dell'immissione in commercio è tenuto ad avvisare l'AIFA del ritardo della commercializzazione e, successivamente, dell'effettivo inizio della stessa. I dati relativi alle AIC decadute sono pubblicati nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana a cura dell'AIFA.

6. Il comma 5 si applica anche ai medicinali autorizzati anteriormente alla data di entrata in vigore del presente decreto; per essi il periodo triennale decorre dalla data predetta.

7. L'autorizzazione decade, altresì, se un medicinale, autorizzato e immesso in commercio non è più effettivamente commercializzato per tre anni consecutivi sul territorio nazionale.

8. L'AIFA, in casi eccezionali e per ragioni di salute pubblica, può esentare, con provvedimento motivato, il medicinale dalla decadenza prevista dai commi 5, 6 e 7.

9. Quando il titolare rinuncia all'autorizzazione concessagli, l'AIFA, nel disporre la revoca dell'autorizzazione può concedere, quando a ciò non ostano motivi di salute pubblica, un termine per il ritiro dal commercio del medicinale oggetto di revoca.

Art. 39.

Effetti dell'autorizzazione

1. Il rilascio dell'autorizzazione non esclude la responsabilità anche penale del produttore e del titolare dell'AIC.

Art. 40.

Diniego dell'autorizzazione

1. L'AIC è negata quando, dalla verifica dei documenti e delle informazioni di cui agli articoli 8, 9, 10, 11, 12 e 13, risulta che:

a) il rapporto rischio/beneficio non è considerato favorevole;

b) l'efficacia terapeutica del medicinale non è sufficientemente documentata dal richiedente;

c) il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.

2. L'autorizzazione è altresì negata se la documentazione o le informazioni presentate a sostegno della domanda non sono conformi agli articoli 8, 9, 10, 11, 12 e 13.

3. Il richiedente o il titolare dell'AIC è responsabile dell'esattezza dei documenti e dei dati che ha fornito.

4. Il diniego dell'autorizzazione, in ogni caso motivato, è notificato entro i termini di cui al comma 1 dell'articolo 29. L'interessato può presentare opposizione al provvedimento di diniego all'AIFA, che decide entro novanta giorni.

Capo V

PROCEDURA DI MUTUO RICONOSCIMENTO E PROCEDURA DECENTRATA

Art. 41.

Presentazione della domanda nella procedura di mutuo riconoscimento e nella procedura decentrata

1. Quando, ai sensi dell'articolo 28 della direttiva 2001/83/CE, il richiedente presenta una domanda basata su un identico dossier anche in altri Stati membri della Comunità europea, il dossier della domanda comprende le informazioni e i documenti di cui agli articoli 8, 10, 11, 12, 13 e 14 del presente decreto, nonché l'elenco degli Stati membri ai quali è stata presentata la domanda.

Art. 42.

Ipotesi in cui l'Italia agisce da Stato membro di riferimento

1. Se il richiedente, che presenta una domanda in più Stati membri della Comunità europea ai sensi dell'articolo 28 della direttiva 2001/83/CE, chiede che lo Stato italiano agisca come Stato membro di riferimento, l'AIFA si attiene alle procedure di cui ai commi 2, 3, 4, 5 e 6.

2. Se al momento della presentazione della domanda in altri Stati membri, il medicinale ha già ottenuto l'AIC in Italia, l'AIFA, su istanza del richiedente, prepara, entro novanta giorni dalla data di ricezione di una domanda valida, un rapporto di valutazione del medicinale o, se necessario, aggiorna il rapporto di valutazione già esistente. L'AIFA trasmette il rapporto di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo approvati agli Stati membri interessati e al richiedente.

3. Se al momento della presentazione della domanda in Italia e in altri Stati membri, il medicinale non ha ottenuto l'AIC, l'AIFA, su istanza del richiedente, prepara, entro centoventi giorni dalla data di ricezione della domanda riconosciuta come valida, una bozza di rapporto di valutazione, una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e una bozza di etichettatura e di foglio illustrativo e li trasmette agli Stati membri coinvolti e al richiedente.

4. Nelle ipotesi previste dai commi 2 e 3, l'AIFA, dopo novanta giorni dalla data di comunicazione di avvenuto ricevimento, da parte degli Stati membri coinvolti, delle documentazioni di cui agli stessi commi, acquisite le favorevoli valutazioni degli stessi, constata il consenso di tutte le parti, chiude la procedura e informa il richiedente dell'esito.

5. Se l'AIFA, riceve, entro il termine di cui al comma 4, da parte di uno Stato membro coinvolto la comunicazione di non poter approvare, a causa di un rischio potenziale grave di salute pubblica, il rapporto di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo predisposti, si applica la procedura di cui all'articolo 29 della direttiva 2001/83/CE.

6. Nell'ipotesi prevista dal comma 2, entro trenta giorni dalla constatazione del consenso di tutte le parti di cui al comma 4, l'AIFA aggiorna, se del caso, l'AIC del medicinale nonché il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo. Nell'ipotesi prevista dal comma 3, entro trenta giorni dalla constatazione del consenso, l'AIFA rilascia l'AIC completa di rapporto di valutazione, riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo approvati.

Art. 43.

Ipotesi in cui l'Italia agisce come Stato interessato

1. Se il richiedente che presenta una domanda in più Stati membri della Comunità europea, ai sensi dell'articolo 28 della direttiva 2001/83/CE, non chiede che lo Stato italiano agisca come Stato membro di riferimento e al momento della domanda il medicinale ha già ottenuto un'AIC in un altro Stato membro, l'AIFA, riconosce, entro il termine di novanta giorni dalla ricezione della relazione di valutazione, del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo predisposti dallo Stato membro interessato, l'AIC rilasciata da detto Stato membro sulla base del rapporto di valutazione elaborato o aggiornato dallo Stato medesimo. Se al momento della domanda il medicinale non ha già ottenuto un'AIC in un altro Stato membro, l'AIFA approva entro il termine di novanta giorni dalla ricezione della relazione di valutazione, del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo predisposti dallo Stato membro interessato, il rapporto di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo predisposti dallo Stato membro di riferimento, e, entro trenta giorni dalla constatazione, da parte dello Stato membro di riferimento, del consenso generale, l'AIFA adotta, in merito all'autorizzazione richiesta, una decisione conforme al rapporto di valutazione, al riassunto delle caratteristiche del prodotto, all'etichettatura e al foglio illustrativo approvati.

2. Se l'AIFA, a causa di un rischio potenziale grave per la salute pubblica, ritiene di non poter approvare il rapporto di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo predisposti dallo Stato membro di riferimento, comunica, entro il termine previsto dall'articolo 28, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, la motivazione approfondita della propria posizione allo Stato membro di riferimento, agli altri Stati membri interessati e al richiedente.

3. Se l'AIFA riceve, entro il termine di cui al comma 2, da parte di uno Stato membro coinvolto, la comunicazione di non poter approvare, a causa di un rischio potenziale grave di salute pubblica, il rapporto di valutazione, la bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo predisposti, su domanda del richiedente, può comunque autorizzare, in via provvisoria, il medicinale in attesa dell'esito della procedura di cui all'articolo 32 della direttiva 2001/83/CE.

Art. 44.

Ipotesi di mancato accordo fra gli Stati membri interessati sul rilascio dell'autorizzazione

1. Nelle ipotesi previste dai commi 2 e 3 dell'articolo 43 e in ogni altro caso di mancato accordo fra gli Stati membri che hanno ricevuto una domanda ai sensi dell'articolo 28 della direttiva 2001/83/CE, si applicano le procedure di cui all'articolo 29 della direttiva 2001/83/CE. Se sono espletate le procedure comunitarie di cui agli articoli 32, 33 e 34 della stessa direttiva, l'AIFA adotta un provvedimento conforme alla decisione assunta dalla Commissione europea entro trenta giorni dalla notifica della decisione stessa.

Art. 45.

Ipotesi di difformi valutazioni degli Stati membri

1. Quando uno stesso medicinale è stato oggetto nella Comunità europea di due o più domande di AIC conformi alle disposizioni della direttiva 2001/83/CE e gli Stati membri interessati hanno adottato decisioni divergenti in merito all'autorizzazione di detto medicinale o alla sospensione o alla revoca della stessa, l'AIFA, anche su richiesta del Ministero della salute, o il richiedente o il titolare dell'AIC, possono adire il Comitato per i medicinali per uso umano, di seguito indicato nel presente capo come «Comitato», per l'applicazione della procedura degli articoli 32, 33 e 34 della direttiva citata. Dopo l'espletamento di tale procedura, l'AIFA adegua, ove necessario, le proprie determinazioni alla decisione della Commissione, entro trenta giorni dalla notifica della stessa. La disposizione di cui al precedente periodo si applica, altresì, quando il Comitato è adito dalla Commissione o da altro Stato membro o dal richiedente o dal titolare dell'AIC in altro Stato membro.

2. Allo scopo di promuovere l'armonizzazione delle autorizzazioni dei medicinali nella Comunità europea, ogni anno l'AIFA propone, ai sensi dell'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE, un elenco dei medicinali per i quali, a proprio avviso, appare opportuno redigere un riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto.

Art. 46.

Casi particolari di interesse comunitario per adire il Comitato

1. In casi particolari che coinvolgono gli interessi della Comunità europea, l'AIFA o il richiedente o il titolare dell'AIC possono adire il Comitato, per l'applicazione della procedura di cui agli articoli 32, 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE, prima che sia presa una decisione sulla domanda, sulla sospensione o sulla revoca dell'autorizzazione, oppure su qualsiasi altra modifica dell'autorizzazione che appare necessaria, in particolare, per tener conto delle informazioni raccolte a norma del titolo IX.

2. L'AIFA identifica chiaramente la questione sottoposta al Comitato e ne informa il richiedente o il titolare dell'AIC.

3. L'AIFA, il richiedente o il titolare dell'AIC trasmettono al Comitato tutte le informazioni disponibili riguardanti la questione.

4. Dopo l'espletamento della procedura di cui agli articoli 32, 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE, l'AIFA adotta le proprie determinazioni o, ove necessario, adegua le determinazioni già adottate, conformandosi alla decisione della Commissione europea, entro trenta giorni dalla notifica della stessa.

Art. 47.

Variazioni delle autorizzazioni di mutuo riconoscimento e decentrate

1. Il titolare di un'AIC, rilasciata secondo le disposizioni del presente capo, che chiede di apportare modifiche all'autorizzazione stessa, deve sottoporre la domanda anche agli altri Stati membri che hanno autorizzato il medicinale. Anche in questo caso, se sono espletate le procedure previste dagli articoli 32, 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE, l'AIFA adotta le proprie determinazioni conformandosi alla decisione della Commissione europea, entro trenta giorni dalla notifica della stessa.

2. Se l'AIFA ritiene necessario, per la tutela della salute pubblica, modificare un'AIC rilasciata secondo le disposizioni del presente capo, oppure sospendere o revocare l'autorizzazione, informa immediatamente di tale valutazione l'EMEA, ai fini dell'applicazione delle procedure di cui agli articoli 32, 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE.

3. In casi eccezionali, quando risulta indispensabile l'adozione di un provvedimento urgente a tutela della salute pubblica e fino a quando non è stata presa una decisione definitiva ai sensi della procedura richiamata al comma 2, l'AIFA può sospendere l'immissione in commercio e l'uso del medicinale interessato. L'AIFA informa la Commissione e gli altri Stati membri, non oltre il giorno lavorativo successivo all'adozione del provvedimento, dei motivi che la hanno indotta a prendere tale decisione.

Art. 48.

Medicinali autorizzati ai sensi della direttiva 87/22/CEE

1. L'articolo 47 si applica, altresì, ai medicinali autorizzati dagli Stati membri della Comunità europea conformemente a quanto previsto dall'articolo 4 della direttiva 87/22/CEE.

Art. 49.

Medicinali omeopatici

1. Il presente titolo non si applica ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 20.

2. Agli altri medicinali omeopatici il presente titolo si applica con le limitazioni derivanti dall'articolo 39 della direttiva 2001/83/CE.

Titolo IV

PRODUZIONE E IMPORTAZIONE

Capo I

Autorizzazioni alla produzione e all'importazione

Art. 50.

Autorizzazione alla produzione di medicinali

1. Nessuno può produrre sul territorio nazionale, anche a solo scopo di esportazione, un medicinale senza l'autorizzazione dell'AIFA, la quale è rilasciata previa verifica ispettiva diretta ad accertare che il richiedente dispone di personale qualificato e di mezzi tecnico-industriali conformi a quanto previsto dalle lettere *b)* e *c)* del comma 2.

2. Per ottenere l'autorizzazione alla produzione, il richiedente è tenuto a:

a) specificare i medicinali e le forme farmaceutiche che intende produrre o importare, nonché il luogo della produzione e dei controlli;

b) disporre, per la produzione o l'importazione degli stessi medicinali, di locali, attrezzatura tecnica e strutture e possibilità di controllo adeguati e sufficienti, sia per la produzione e il controllo, sia per la conservazione dei medicinali;

c) disporre di almeno una persona qualificata ai sensi dell'articolo 52 del presente decreto.

3. Entro novanta giorni dalla data di ricevimento della domanda, corredata di informazioni dirette a comprovare il possesso dei requisiti previsti dal comma 1 e il rispetto delle condizioni indicate al comma 2, l'AIFA adotta le proprie determinazioni. L'autorizzazione rilasciata può essere integrata dall'imposizione di obblighi per garantire l'osservanza dei requisiti previsti dal comma 1. Il diniego dell'autorizzazione deve essere notificato all'interessato, completo di motivazione.

4. Il termine di cui al comma 3 è sospeso se l'AIFA chiede ulteriori informazioni sullo stabilimento o indica all'interessato le condizioni necessarie per rendere i locali e le attrezzature idonei alla produzione, assegnando un termine per il relativo adempimento.

5. Per ogni modifica delle condizioni in base alle quali è stata rilasciata l'autorizzazione deve essere presentata domanda all'AIFA, che provvede sulla stessa entro il termine di trenta giorni, prorogabile fino a novanta giorni in casi eccezionali, fatta salva l'applicazione del comma 4.

6. Quando la modifica concerne l'improvvisa necessità di sostituire la persona qualificata, il nuovo incaricato può svolgere le proprie mansioni in attesa che l'AIFA si pronunci ai sensi del comma 5.

7. In casi giustificati, il titolare dell'autorizzazione di cui al presente articolo può essere autorizzato dall'AIFA, previo consenso del responsabile dell'immis-

sione in commercio del medicinale, se diverso dal predetto titolare, a effettuare in altra officina autorizzata fasi della produzione e dei controlli. In tali ipotesi, la responsabilità delle fasi produttive e di controllo interessate è assunta, oltre che dalla persona qualificata del committente, dalla persona qualificata dello stabilimento che effettua le operazioni richieste.

8. L'AIFA invia all'EMEA copia delle autorizzazioni rilasciate ai sensi del presente articolo. A cura dell'AIFA è pubblicato, nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, l'elenco degli stabilimenti che risultano autorizzati alla produzione e al controllo di medicinali alla data del 30 giugno di ogni anno.

Art. 51.

Obblighi del produttore
Adeguamento alle norme di buona fabbricazione

1. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione è tenuto a:

a) disporre di personale adeguato alla produzione e ai controlli che effettua;

b) vendere i medicinali autorizzati, in conformità del presente decreto e delle altre disposizioni legislative e regolamentari in vigore;

c) consentire in qualsiasi momento l'accesso ai suoi locali agli ispettori designati dall'AIFA;

d) mettere a disposizione della persona qualificata di cui all'articolo 52 tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni;

e) conformarsi ai principi e alle linee guida sulle norme di buona fabbricazione dei medicinali, di cui al capo II del presente titolo, e alle ulteriori direttive al riguardo emanate dalla Comunità europea e utilizzare come materie prime farmacologicamente attive solo sostanze prodotte secondo le linee guida dettagliate sulle norme di buona fabbricazione delle materie prime.

Art. 52.

Personale qualificato di cui deve dotarsi il titolare dell'autorizzazione alla produzione

1. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione di medicinali deve avvalersi di almeno una persona qualificata e dell'ulteriore personale qualificato di cui al comma 10.

2. La persona qualificata svolge la sua attività con rapporto a carattere continuativo alle dipendenze dell'impresa. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione può svolgere anche le funzioni di persona qualificata se ha i requisiti richiesti dal presente articolo.

3. L'AIFA riconosce l'idoneità della persona qualificata che possiede i seguenti requisiti:

a) è in possesso del diploma di laurea di cui alla legge 19 novembre 1990, n. 341, o di laurea specialistica di cui al decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica 3 novembre 1999, n. 509, o di laurea magistrale di cui al decreto del Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca 22 ottobre 2004, n. 270, in una delle seguenti discipline o in uno dei settori scientifico-disciplinari alle cui declaratorie le discipline medesime fanno riferimento: chimica e tecnologia farmaceutiche, farmacia, chimica, chimica industriale, scienze biologiche, medicina e chirurgia, medicina veterinaria; la formazione a livello universitario deve comprendere gli insegnamenti teorici e pratici delle seguenti discipline di base e il superamento dei relativi esami: fisica sperimentale, chimica generale ed inorganica, chimica organica, chimica analitica, chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali, biochimica generale e applicata, fisiologia, microbiologia, farmacologia, tecnologia farmaceutica, tossicologia, farmacognosia;

b) ha svolto attività pratica concernente analisi qualitativa di medicinali, analisi quantitativa di sostanze attive, prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali, per un periodo di almeno due anni in aziende autorizzate alla produzione di medicinali; nei casi di preparazione o produzione di medicinali per terapie avanzate, l'attività pratica di due anni deve essere compiuta nella stessa tipologia di produzione per la quale la persona qualificata deve svolgere le sue funzioni; in quest'ultimo caso non si applica la riduzione di cui al comma 4;

c) è provvista di abilitazione all'esercizio della professione ed è iscritta all'albo professionale.

4. Il periodo di cui alla lettera *b)* del comma 3 è ridotto di un anno quando l'interessato ha svolto un ciclo di formazione universitaria della durata di almeno cinque anni; e ridotto di diciotto mesi ove il ciclo stesso ha avuto una durata di almeno sei anni.

5. Ai fini del presente articolo, i diplomi di laurea di cui alla lettera *a)* del comma 3, conseguiti in base ad insegnamenti diversi da quelli ivi indicati, sono dichiarati validi, in relazione ai requisiti richiesti, dall'AIFA, previo parere favorevole espresso dal Ministero dell'istruzione, dell'università e della ricerca, sentito il Consiglio universitario nazionale, quando l'interessato dimostra l'acquisizione, dopo il conseguimento del diploma di laurea, di sufficienti cognizioni nelle materie non incluse nel corso di studi.

6. I direttori tecnici di officine di produzione, già riconosciuti dall'AIFA o dal Ministero della salute al momento dell'entrata in vigore del presente decreto, possono continuare ad esercitare la medesima attività con la funzione di persona qualificata.

7. Coloro che alla data di entrata in vigore del presente decreto esercitano, sulla base della previgente normativa, l'attività di cui al presente articolo, possono continuare l'attività medesima presso officine della stessa tipologia di produzione, anche in mancanza dei requisiti previsti dal comma 3.

8. La persona qualificata:

a) vigila che ogni lotto di medicinali sia prodotto e controllato con l'osservanza delle norme di legge e delle condizioni imposte in sede di autorizzazione alla immissione in commercio del medicinale;

b) controlla che, nel caso di medicinali di provenienza da paesi non appartenenti alla Comunità economica europea, ogni lotto di produzione importato è

oggetto di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di qualsiasi altra prova e verifica necessaria a garantire la qualità dei medicinali nell'osservanza delle condizioni previste per l'AIC, fatto salvo quanto stabilito da eventuali accordi di mutuo riconoscimento;

c) attesta su apposita documentazione le operazioni di cui alle lettere *a)* e *b)*;

d) è responsabile secondo quanto previsto dal capo II del presente titolo della tenuta della documentazione di cui alla lettera *c)*, ed è obbligato ad esibirla a richiesta dell'autorità sanitaria;

e) comunica immediatamente all'AIFA e al responsabile dell'azienda dalla quale dipende ogni sostanziale irregolarità rilevata nel medicinale che è già stato immesso in commercio;

f) collabora attivamente alle ispezioni effettuate dall'autorità sanitaria ai sensi del presente decreto ed effettua le operazioni richieste dalla stessa;

g) vigila sulle condizioni generali di igiene dei locali di cui è responsabile.

9. La persona qualificata non può svolgere la stessa funzione in più officine, a meno che si tratti di officina costituente reparto distaccato dell'officina principale.

10. La persona qualificata è coadiuvata almeno dal personale qualificato previsto dal capo II del presente titolo e dalle norme di buona fabbricazione.

Art. 53.

Accertamenti sulla produzione di medicinali

1. L'AIFA può:

a) procedere, in qualsiasi momento, anche senza preavviso, ove necessario ai fini di verificare l'osservanza delle prescrizioni del presente decreto e, in particolare di quelle del capo II del presente titolo, ad ispezioni degli stabilimenti e dei locali dove si effettuano la produzione, il controllo e l'immagazzinamento dei medicinali e delle sostanze attive utilizzate come materie prime nella produzione di medicinali;

b) prelevare campioni di medicinali e, se del caso, di altre sostanze necessarie alle analisi;

c) prendere conoscenza e, se necessario, acquisire copia di tutti i documenti relativi all'oggetto delle ispezioni.

2. Nel corso di ispezioni ad officine di produzione di medicinali immunologici, l'AIFA verifica che i processi di produzione utilizzati, sono debitamente convalidati e consentono di assicurare in modo continuativo la conformità dei lotti.

3. Le ispezioni agli stabilimenti di produzione e ai laboratori di controllo di cui al comma 1 sono rinnovate periodicamente.

4. Tali ispezioni possono svolgersi anche a richiesta della Commissione europea, dell'EMEA o di altro Stato membro.

5. L'AIFA può procedere all'ispezione di un produttore di materie prime anche su richiesta specifica del medesimo.

6. Fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra la Comunità europea e Paesi terzi, l'AIFA può chiedere al produttore stabilito in un Paese terzo di sottoporsi all'ispezione di cui al comma 1.

7. A conclusione di ogni ispezione, è redatta una relazione sull'osservanza, da parte del produttore, dei principi e delle linee guida delle norme di buona fabbricazione dei medicinali di cui al capo II del presente titolo e alle ulteriori direttive al riguardo emanate dalla Comunità europea. Il contenuto della relazione è comunicato al produttore e a ogni competente autorità di altro Stato membro della Comunità europea che ne faccia richiesta motivata.

8. Nei novanta giorni successivi all'ispezione di cui al comma 1, se l'ispezione accerta l'osservanza da parte del produttore dei principi e delle linee guida delle norme di buona fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria, al produttore è rilasciato un certificato di conformità alle norme di buona fabbricazione.

9. L'AIFA inserisce i certificati di conformità alle norme di buona fabbricazione dalla stessa rilasciati in una banca dati comunitaria tenuta dall'EMEA per conto della Comunità europea.

10. Se l'ispezione di cui al comma 1 accerta l'inosservanza da parte del produttore dei principi e delle linee guida delle norme di buona fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria, tale informazione è iscritta nella banca dati comunitaria di cui al comma 9.

11. Ai fini degli accertamenti di cui al presente articolo, l'AIFA può avvalersi di proprio personale, dell'Istituto superiore di sanità, dell'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza sul lavoro, delle unità sanitarie locali, e di altre strutture pubbliche riconosciute idonee dall'AIFA, purché in possesso dei requisiti professionali stabiliti dall'AIFA stessa, attraverso convenzioni con altri istituti.

12. Alle ispezioni delle aziende o laboratori di produzione o preparazione di medicinali per terapia genica, terapia cellulare, di medicinali contenenti organismi geneticamente modificati, di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, di medicinali immunologici, nonché di radiofarmaci, partecipano tecnici dell'Istituto superiore di sanità in possesso di specifica esperienza nel settore.

13. Le spese occorrenti per le attività ispettive alle aziende farmaceutiche, sia antecedenti che successive al rilascio delle autorizzazioni alla produzione, dirette a verificare il rispetto delle disposizioni del presente decreto, sono a carico delle aziende ispezionate.

14. Al personale che svolge gli accertamenti di cui al presente articolo è dovuto un compenso comprensivo dell'indennità di missione, da stabilirsi con decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, da adottarsi entro e non oltre sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto.

15. L'AIFA, sentito l'Istituto superiore di sanità e la Commissione consultiva tecnico-scientifica, stabilisce

il programma annuale di controllo delle composizioni dei medicinali le cui analisi sono effettuate dall'Istituto superiore di sanità.

Art. 54.

Specificazione dell'ambito di applicazione della disciplina relativa all'autorizzazione a produrre medicinali

1. Le disposizioni degli articoli 50, 51, 52 e 53 disciplinano anche l'esecuzione di operazioni parziali di preparazione, di divisione e di confezionamento e presentazione di medicinali, nonché l'esecuzione di controlli di qualità di medicinali nei casi previsti dalla legge.

2. Il presente titolo si applica altresì alle attività di produzione di sostanze attive utilizzate come materie prime per la produzione di medicinali, con riferimento sia alle fasi di produzione totale o parziale sia all'importazione di una sostanza attiva, anche utilizzata essa stessa come materia prima per la produzione o estrazione di altre sostanze attive, come definito nell'allegato I, parte I, punto 3.2.1.1.b), sia alle varie operazioni di divisione, confezionamento o presentazione che precedono l'incorporazione della materia prima nel medicinale, compresi il riconfezionamento e la rietichettatura effettuati da un distributore all'ingrosso di materie prime.

3. Per le materie prime anche importate da Stati terzi deve essere disponibile un certificato di conformità alle norme di buona fabbricazione rilasciato all'officina di produzione dalle Autorità competenti di uno Stato dell'Unione europea. Per le domande di AIC presentate ai sensi del capo V, titolo III del presente decreto e ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, la messa a disposizione del certificato non è obbligatoria, fatto salvo quanto previsto dalle relative linee guida. Sono fatti salvi eventuali accordi di mutuo riconoscimento dei sistemi ispettivi stipulati dall'Unione europea con Paesi terzi. Per le modalità operative verrà fatto riferimento a quanto disposto dal testo di tali accordi. Le attività previste dal presente comma vengono svolte nei limiti delle risorse umane e strumentali disponibili a legislazione vigente e senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

4. Il possesso da parte del produttore di materie prime di un certificato di conformità alle norme di buona fabbricazione rilasciato da un'Autorità competente nell'ambito della Comunità europea non esonera l'importatore o il produttore del medicinale finito dalla responsabilità dell'esecuzione di controlli sulla materia prima e dalle verifiche sul produttore.

Art. 55.

Autorizzazione all'importazione di medicinali

1. Le disposizioni degli articoli 50, 51, 52 e 53 del presente decreto si applicano anche alle importazioni di medicinali in provenienza da Paesi terzi.

2. Gli articoli 50, 51 e 52 non si applicano quando si tratta di medicinali che provengono da Paesi con i quali la Comunità europea ha concluso accordi atti a garantire che il produttore applica norme di buona fabbricazione almeno equivalenti a quelle previste dalla Comunità e che i controlli di cui all'articolo 52, comma 8, lettera *b)*, sono stati eseguiti nel paese di esportazione, fatto salvo quanto disposto dagli accordi di mutuo riconoscimento.

Art. 56.

Casi particolari di medicinali provenienti da altri Stati membri

1. Quando i medicinali provenienti da altro Stato membro sono prodotti da Paesi terzi, ciascun lotto di medicinale deve essere accompagnato da attestazione del responsabile dei controlli secondo la legislazione dello Stato comunitario di provenienza.

2. L'obbligo di cui al comma 1 si applica anche nelle ipotesi in cui il medicinale è stato prodotto in uno Stato membro della Comunità europea, ma poi esportato e reimportato nello stesso o in altro Stato membro.

Art. 57.

Medicinali omeopatici

1. Le disposizioni del presente titolo si applicano anche ai medicinali omeopatici.

Capo II

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE

Art. 58.

Campo d'applicazione

1. Il presente capo fissa i principi e le linee guida relative alle norme di buona fabbricazione dei medicinali per uso umano la cui produzione è soggetta all'autorizzazione di cui all'articolo 50 e dei medicinali sperimentali per uso umano la cui produzione è soggetta all'autorizzazione di cui all'articolo 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

Art. 59.

Definizioni

1. Ai fini del presente capo valgono le seguenti definizioni:

a) medicinale sperimentale: una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica, compresi i medicinali che hanno già ottenuto un'AIC ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata;

b) assicurazione della qualità farmaceutica: la somma di tutte le precauzioni messe in atto per garantire che i medicinali o i medicinali sperimentali abbiano la qualità richiesta per l'uso cui sono destinati;

c) norme di buona fabbricazione: le regole tecniche relative all'assicurazione della qualità che garanti-

scono che i medicinali sono prodotti e controllati secondo norme di qualità adeguate all'uso cui sono destinati;

d) mascheramento: oscuramento intenzionale dell'identità di un medicinale sperimentale secondo le istruzioni del promotore della sperimentazione, così come definito al comma 1, lettera *e)*, dell'articolo 2 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;

e) smascheramento: rivelazione dell'identità di un medicinale mascherato.

2. Nel presente capo con il termine medicinale senza ulteriori specificazioni si intende il medicinale diverso dal medicinale sperimentale, come definito al comma 1, lettera *a)*.

Art. 60.

Linee guida comunitarie

1. Per interpretare i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione, i produttori e le autorità competenti tengono conto delle linee guida dettagliate di cui all'articolo 47, secondo paragrafo, della direttiva 2001/83/CE, pubblicate dalla Commissione nella «Guida alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali e dei medicinali in fase di sperimentazione».

Art. 61.

Conformità alle norme di buona fabbricazione

1. Il produttore fa sì che le operazioni di produzione sono conformi alle norme di buona fabbricazione e all'autorizzazione alla produzione. Questa disposizione si applica anche ai medicinali destinati esclusivamente all'esportazione.

2. Per i medicinali e i medicinali sperimentali importati da Paesi terzi, l'importatore ne garantisce la rispondenza a norme di produzione almeno equivalenti a quelle in vigore nella Comunità. L'importatore di medicinali garantisce inoltre che tali medicinali sono prodotti da fabbricanti debitamente autorizzati allo scopo. L'importatore di medicinali sperimentali garantisce che tali medicinali sono prodotti da fabbricanti notificati alle autorità competenti e da queste abilitati allo scopo.

Art. 62.

Conformità all'autorizzazione all'immissione in commercio

1. Il produttore si accerta che tutte le operazioni di produzione dei medicinali soggetti a un'AIC sono eseguite in conformità alle informazioni fornite nella relativa domanda di autorizzazione approvata dall'AIFA. Per i medicinali sperimentali, il produttore si accerta che tutte le operazioni di produzione rispondono alle informazioni fornite dal promotore della sperimentazione ai sensi dell'articolo 9, comma 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e accettate dalle competenti autorità.

2. Il produttore riesamina a intervalli regolari i propri metodi di produzione alla luce del progresso tecnico e scientifico e dello sviluppo dei medicinali sperimentali. Quando è necessaria una modifica del fascicolo di AIC o della domanda di cui all'articolo 9, comma 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, la richiesta di modifica è presentata all'AIFA.

Art. 63.

Sistema di garanzia della qualità

1. Il produttore istituisce e mette in opera un efficace sistema di garanzia della qualità farmaceutica, che implica l'attiva partecipazione del personale direttivo e degli addetti a tutte le diverse attività di produzione, documentazione e controllo.

Art. 64.

Personale

1. In ogni sito produttivo il produttore dispone di sufficiente personale dotato di competenza e qualifiche idonee per realizzare l'obiettivo di garantire la qualità farmaceutica.

2. I compiti del personale direttivo e di controllo, compresa la persona qualificata responsabile dell'applicazione e della messa in opera delle norme di buona fabbricazione, sono specificati in appositi mansionari. I livelli di responsabilità sono definiti in un organigramma. Organigrammi e mansionari sono approvati ai sensi delle procedure interne del produttore.

3. Al personale di cui al comma 2 sono conferiti i poteri necessari per il corretto esercizio delle sue funzioni.

4. Il personale riceve una formazione iniziale e permanente, di cui è verificata l'efficacia, vertente in particolare sulla teoria e la pratica dell'assicurazione della qualità e delle norme di buona fabbricazione ed eventualmente su specifici requisiti della produzione dei medicinali sperimentali.

5. Sono organizzati e seguiti corsi di igiene adeguati alle attività da svolgere. Essi riguardano soprattutto la salute, l'igiene e l'abbigliamento del personale.

Art. 65.

Stabilimenti e impianti

1. Nel rispetto, comunque, delle norme vigenti in materia urbanistica, ambientale, di sicurezza e sanitaria, l'ubicazione, la progettazione, la costruzione, l'ampliamento, la ristrutturazione e la manutenzione degli stabilimenti e degli impianti di produzione sono adeguati alle attività che vi dovranno essere svolte.

2. Gli stabilimenti e gli impianti di produzione sono organizzati, progettati e fatti funzionare in modo da minimizzare i rischi di errore e da permettere pulizia e manutenzione efficaci onde evitare contaminazioni, contaminazioni crociate e, in genere, effetti deleteri sulla qualità del prodotto.

3. Gli stabilimenti e gli impianti da usare in fasi del processo produttivo decisive per la qualità dei prodotti sono sottoposti a qualifica e convalida, così come disciplinate nella pubblicazione richiamata nell'articolo 60.

Art. 66.

Documentazione

1. Il produttore istituisce e aggiorna un sistema di documentazione basato su specifiche, formule di produzione, istruzioni di lavorazione e di imballaggio, procedure e registrazioni per ogni operazione produttiva eseguita. La documentazione è chiara, veritiera, aggiornata. Il produttore tiene a disposizione procedure prestabilite e condizioni della produzione generale e i documenti specifici alla produzione di ciascun lotto. Tale insieme di documenti permette di ricostruire l'iter di produzione di ogni lotto e le modifiche introdotte durante lo sviluppo di un medicinale sperimentale. La documentazione sui lotti di un medicinale è conservata per almeno un anno dalla data di scadenza dei lotti cui si riferisce o per almeno cinque anni dal rilascio degli attestati di cui all'articolo 52, comma 8, lettera *c)*, se questo termine è più lungo. Per i medicinali sperimentali, la documentazione dei lotti è conservata per almeno cinque anni dal completamento o dalla sospensione formale dell'ultima sperimentazione clinica in cui il lotto è stato usato. Il promotore della sperimentazione o, se è diverso, il titolare dell'AIC è responsabile della conservazione dei documenti necessari a tale autorizzazione ai sensi dell'allegato I del presente decreto se necessari a un'autorizzazione successiva.

2. Se, in luogo di documenti scritti, si utilizzano sistemi di documentazione fotografica, di elaborazione elettronica o d'altro tipo, il produttore convalida preventivamente i sistemi, provando che i dati verranno adeguatamente memorizzati per il periodo previsto. I dati memorizzati da tali sistemi sono resi disponibili in forma semplice e leggibile e forniti alle autorità competenti su loro richiesta. I dati memorizzati in forma elettronica sono protetti contro perdite o danneggiamenti, per esempio mediante metodi quali la duplicazione o la produzione di copie di riserva trasferite su altri sistemi di stoccaggio; è, inoltre, conservata traccia delle modifiche apportate ai dati.

Art. 67.

Produzione

1. Le varie operazioni di produzione sono effettuate secondo istruzioni e procedure prestabilite e in base alle norme di buona fabbricazione. Risorse adeguate e sufficienti sono destinate ai controlli durante la produzione. Deviazioni dalle procedure e difetti di produzione sono documentati e accuratamente investigati.

2. Adeguati provvedimenti tecnico-organizzativi sono presi per evitare contaminazioni crociate e frammischiamenti. Per i medicinali sperimentali particolare attenzione è prestata alla manipolazione dei prodotti durante e dopo ogni operazione di mascheramento.

3. Per i medicinali, ogni nuova produzione o modifica importante alla produzione di un medicinale è convalidata. Fasi critiche dei processi produttivi formano regolarmente oggetto di nuova convalida.

4. Per i medicinali sperimentali è eventualmente convalidato l'intero processo di produzione tenendo conto della fase di sviluppo del prodotto. Sono convalidate almeno le fasi più importanti, per esempio la sterilizzazione. Tutte le fasi di progettazione e sviluppo del processo produttivo sono minuziosamente documentate.

Art. 68.

Controllo di qualità

1. Il produttore istituisce e mantiene un sistema di controllo della qualità posto sotto la responsabilità di una persona adeguatamente qualificata e indipendente dalla produzione. Tale persona dispone o può accedere a uno o più laboratori di controllo della qualità dotati di personale adeguato e di strumenti idonei ad analizzare e testare le materie prime, i materiali da imballaggio e i prodotti intermedi e finali.

2. Per i medicinali, compresi quelli importati da Paesi terzi, può essere fatto ricorso a laboratori esterni, ai sensi dell'articolo successivo e del secondo periodo del comma 2 dell'articolo 30.

3. Per i medicinali sperimentali, il promotore della sperimentazione fa sì che il laboratorio esterno sia conforme ai requisiti descritti nella domanda di autorizzazione della sperimentazione, di cui all'articolo 9, comma 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211. Quando i prodotti sono importati da paesi terzi, le analisi non sono obbligatorie, ferma restando la responsabilità dell'importatore di verificare che essi siano prodotti e controllati secondo standard almeno equivalenti a quelli previsti dalle normative comunitarie.

4. Durante il controllo finale del prodotto finito, prima della distribuzione o dell'immissione in commercio o dell'utilizzazione per sperimentazione clinica, il sistema di controllo della qualità tiene conto, oltre che dei risultati delle analisi, anche di informazioni essenziali come le condizioni di produzione, i controlli nel corso del processo, l'esame dei documenti di produzione, la conformità del prodotto alle specifiche e dell'imballaggio definitivo.

5. I campioni di ogni lotto di medicinale finito sono conservati per almeno un anno dalla data di scadenza. Per i medicinali sperimentali, campioni sufficienti di ogni lotto di prodotto sfuso e delle principali componenti d'imballaggio usate per ogni lotto di prodotto finito sono conservati, per almeno due anni dal completamento o dalla sospensione formale dell'ultima sperimentazione clinica in cui il lotto è stato usato, qualunque sia il periodo più lungo. I campioni delle materie prime usate nel processo di produzione, esclusi solventi, gas o acqua, sono conservati per almeno due anni dal rilascio del lotto del medicinale. Tale periodo può essere abbreviato se il periodo di stabilità della materia prima, indicato nella specifica che la riguarda, è più breve. Tutti i campioni sono tenuti a disposizione delle

autorità competenti. Con l'approvazione dell'AIFA possono essere definite altre condizioni di campionamento e di conservazione delle materie prime e di taluni medicinali quando sono prodotti singolarmente o in piccola quantità, o il loro immagazzinamento solleva particolari problemi.

Art. 69.

Appalto di operazioni

1. Ogni operazione di produzione o operazione collegata, affidata contrattualmente a terzi, forma oggetto di un contratto scritto.

2. Il contratto definisce chiaramente le responsabilità delle parti e in particolare l'obbligo dell'appaltatore di rispettare le norme di buona fabbricazione e il modo in cui la persona qualificata, responsabile della certificazione di ciascun lotto, deve esercitare le proprie funzioni.

3. L'appaltatore non può subappaltare alcun lavoro affidatogli senza una autorizzazione scritta del committente.

4. L'appaltatore rispetta i princìpi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione e si sottopone alle ispezioni effettuate dalle autorità competenti di cui all'articolo 53, comma 1, lettera *a)*, e all'articolo 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

Art. 70.

Reclami, ritiri del medicinale e smascheramento d'emergenza

1. Per i medicinali, il produttore mette in opera un sistema che registra ed esamina i reclami e un sistema efficace di ritiro rapido, in qualunque momento, dei medicinali già nella rete di distribuzione. Egli registra ed esamina ogni reclamo relativo a difetti e informa l'AIFA di tutti i difetti che possono dar luogo a ritiri dal mercato, ad anormali limitazioni delle forniture e, nei limiti del possibile, indica i Paesi di destinazione. I ritiri dal mercato sono effettuati in conformità alle disposizioni di cui all'articolo 34, comma 7.

2. Per i medicinali sperimentali, il produttore istituisce, insieme al promotore della sperimentazione, un sistema che registra ed esamina i reclami e un sistema efficace di ritiro rapido, in qualunque momento, dei medicinali sperimentali già distribuiti. Egli registra ed esamina ogni reclamo riguardante difetti e informa l'AIFA di tutti i difetti che possono dar luogo a ritiri o ad anormali limitazioni delle forniture. Per i medicinali sperimentali sono indicati tutti i centri di sperimentazione e, nei limiti del possibile, anche i Paesi di destinazione. In caso di medicinale sperimentale di cui sia stata rilasciata l'AIC, il produttore di tale medicinale, insieme al promotore della sperimentazione, informa il titolare dell'AIC di ogni possibile difetto del medicinale autorizzato.

3. Se necessario ad accelerare un ritiro di cui al comma 2, il promotore della sperimentazione predispone una procedura per lo smascheramento urgente di medicinali mascherati. La procedura garantisce che l'identità del medicinale mascherato sia rivelata solo nella misura del necessario.

Art. 71.

Autoispezione

1. In seno al sistema di assicurazione della qualità, il produttore effettua ripetute autoispezioni per controllare l'applicazione e il rispetto delle norme di buona fabbricazione e proporre i necessari correttivi. Le autoispezioni sono registrate come pure tutti i successivi correttivi.

Art. 72.

Etichettatura

1. L'etichettatura di un medicinale sperimentale deve garantire la tutela del soggetto e la tracciabilità, deve consentire l'identificazione del medicinale e dello studio clinico e permettere l'uso adeguato del medicinale sperimentale.

TITOLO V

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Art. 73.

Etichettatura

1. L'imballaggio esterno o, in mancanza dello stesso, il confezionamento primario dei medicinali reca le indicazioni seguenti:

a) la denominazione del medicinale, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica, aggiungendo se appropriato il termine «prima infanzia», «bambini» o «adulti»; quando il medicinale contiene fino a tre sostanze attive, e solo quando la denominazione è un nome di fantasia, esso è seguito dalla denominazione comune;

b) la composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive per unità posologica o, in relazione alla forma farmaceutica, per un dato volume o peso, riportata utilizzando le denominazioni comuni;

c) la forma farmaceutica e il contenuto della confezione espresso in peso, volume o unità posologiche;

d) un elenco degli eccipienti, con azione o effetto noti, inclusi nelle linee guida pubblicate a norma dell'articolo 65 della direttiva 2001/83/CE; tuttavia, se si tratta di un prodotto iniettabile o di una preparazione topica o per uso oculare, tutti gli eccipienti devono essere riportati;

e) la modalità di somministrazione e, se necessario, la via di somministrazione; in corrispondenza di tale indicazione deve essere riservato uno spazio su cui riportare la posologia prescritta dal medico;

f) l'avvertenza: «Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini»;

g) le avvertenze speciali eventualmente necessarie per il medicinale in questione con particolare riferimento alle controindicazioni provocate dalla intera-

zione del medicinale con bevande alcoliche e superalcoliche, nonché l'eventuale pericolosità per la guida derivante dall'assunzione dello stesso medicinale;

h) il mese e l'anno di scadenza, indicati con parole o numeri;

i) le speciali precauzioni di conservazione, se previste;

l) se necessarie, le precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati dallo stesso, nonché un riferimento agli appositi sistemi di raccolta esistenti;

m) il nome e l'indirizzo del titolare dell'AIC, preceduti dall'espressione «Titolare AIC»;

n) il numero dell'AIC;

o) il numero del lotto di produzione;

p) per i medicinali non soggetti a prescrizione, le indicazioni terapeutiche e le principali istruzioni per l'uso del medicinale;

q) il regime di fornitura secondo le disposizioni del titolo VI del presente decreto;

r) il prezzo al pubblico del medicinale, che, limitatamente ai medicinali di cui all'articolo 96, deve essere indicato in conformità a quanto stabilito dall'articolo 1, comma 5, del decreto-legge 27 maggio 2005, n. 87, convertito, con modificazioni, dalla legge 26 luglio 2005, n. 149;

s) l'indicazione delle condizioni di rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale.

2. In aggiunta alle indicazioni previste dal comma 1, sono riportati, previa autorizzazione dell'AIFA, il nome e l'indirizzo di chi, in base a uno specifico accordo con il titolare dell'AIC, provvede all'effettiva commercializzazione del medicinale su tutto il territorio nazionale. Tali indicazioni, nonché eventuali simboli ed emblemi relativi allo stesso distributore, non devono impedire la chiara lettura delle indicazioni, dei simboli e degli emblemi concernenti il titolare AIC.

3. Le disposizioni del presente articolo lasciano impregiudicate le disposizioni vigenti concernenti l'adozione di sistemi atti a garantire l'autenticità e la tracciabilità dei medicinali di cui al decreto del Ministro della sanità in data ministeriali 2 agosto 2001, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 20 novembre 2001, n. 270 e al decreto del Ministro della salute in data 15 luglio 2004, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 4 gennaio 2005, n. 2, nonché quelle riguardanti l'etichettatura dei medicinali dispensati a carico del Servizio sanitario nazionale. Il Ministro della salute adotta opportune iniziative dirette ad evitare che l'applicazione delle norme concernenti la bollinatura e la tracciabilità dei medicinali comporti oneri eccessivi per i medicinali a basso costo.

4. L'AIFA assicura il rispetto delle indicazioni dettagliate previste dall'articolo 65 della direttiva 2001/83/CE, anche per i medicinali autorizzati secondo le disposizioni del regolamento (CE) n. 726/2004.

Art. 74.

Etichettatura per blister e confezionamento primario di piccole dimensioni

1. I confezionamenti primari diversi da quelli previsti ai commi 2 e 3 recano le indicazioni di cui all'articolo 73.

2. Purché contenuti in un imballaggio esterno conforme a quanto prescritto dagli articoli 73 e 79, i confezionamenti primari che si presentano sotto forma di blister, possono limitarsi a recare le indicazioni seguenti:

a) la denominazione del medicinale a norma dell'articolo 73, lettera *a)*;

b) il nome del titolare dell'AIC;

c) il mese e l'anno di scadenza indicati con parole o numeri;

d) il numero del lotto di produzione.

3. I confezionamenti primari di piccole dimensioni, sui quali è impossibile menzionare le informazioni di cui agli articoli 73 e 79, recano almeno le indicazioni seguenti:

a) la denominazione del medicinale, a norma dell'articolo 73, lettera *a)*, e, se necessario, la via di somministrazione;

b) la modalità di somministrazione;

c) il mese e l'anno di scadenza indicati con parole o numeri;

d) il numero del lotto di produzione;

e) il contenuto in peso, in volume o in unità posologiche.

Art. 75.

Disposizioni particolari a favore di non vedenti e ipovedenti

1. Ad esclusione dei medicinali di cui agli articoli 92 e 94, nonché di altre ipotesi eventualmente individuate a livello comunitario, la denominazione del medicinale seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica ed eventuali altre informazioni essenziali figurano anche in caratteri Braille sull'imballaggio esterno. Il titolare dell'AIC garantisce che il foglio illustrativo è messo a disposizione, su richiesta delle associazioni dei pazienti, in formati adeguati per i non vedenti e per gli ipovedenti.

2. Il Ministero della salute, d'intesa con le rappresentanze dell'industria farmaceutica e dei soggetti non vedenti e ipovedenti, definisce entro il 31 dicembre 2006 le modalità per informare i soggetti non vedenti e ipovedenti sul mese e anno di scadenza del prodotto e eventuali segnali convenzionali per particolari condizioni d'uso o di conservazione, da riportare sull'imballaggio esterno o in un cartoncino pieghevole, o da rendere comunque facilmente accessibile ai non vedenti o ipovedenti con altra modalità, inserito nella confezione.

3. Con decreto del Ministro della salute, con la procedura di cui al comma 2, sono stabilite le modalità di attuazione del secondo periodo del comma 1, anche

tenendo conto di esperienze volontarie già poste in essere su parte del territorio nazionale. Nelle more dell'emanazione del decreto ministeriale, sono osservate le linee guida emanate dalla Commissione europea.

Art. 76.

Obbligo del foglio illustrativo

1. È obbligatorio includere, nell'imballaggio esterno dei medicinali, un foglio illustrativo, salvo il caso in cui tutte le informazioni richieste dagli articoli 74 e 77 figurano direttamente sull'imballaggio esterno o sul confezionamento primario.

Art. 77.

Contenuto del foglio illustrativo

1. Il foglio illustrativo è redatto in conformità al riassunto delle caratteristiche del prodotto; esso contiene, nell'ordine seguente:

a) per l'identificazione del medicinale:

1) la denominazione del medicinale, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica, ed eventualmente se esso è indicato per prima infanzia, bambini o adulti; quando il medicinale contiene un'unica sostanza attiva e porta un nome di fantasia, deve figurare la denominazione comune;

2) la categoria farmacoterapeutica o il tipo di attività, redatte in termini facilmente comprensibili per il paziente;

b) le indicazioni terapeutiche;

c) una lista delle informazioni da conoscere prima di assumere il medicinale:

1) controindicazioni;

2) appropriate precauzioni d'uso;

3) interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione (ad esempio con alcool, tabacco, alimenti), che possono influire sull'azione del medicinale;

4) avvertenze speciali;

d) le istruzioni necessarie e consuete per un uso corretto e, in particolare:

1) posologia;

2) modo e, se necessario, via di somministrazione;

3) frequenza della somministrazione, precisando, se necessario, il momento appropriato in cui il medicinale può o deve essere somministrato, e all'occorrenza, in relazione alla natura del prodotto;

4) durata del trattamento, se deve essere limitata;

5) azioni da compiere in caso di dose eccessiva (ad esempio: descrizione dei sintomi di riconoscimento e dell'intervento di primo soccorso);

6) condotta da seguire nel caso in cui sia stata omessa l'assunzione di una o più dosi;

7) indicazione, se necessario, del rischio di effetti conseguenti alla sospensione del medicinale;

8) specifica raccomandazione a rivolgersi al medico o al farmacista per ottenere opportuni chiarimenti sull'uso del medicinale;

e) una descrizione degli effetti indesiderati che si possono verificare con il normale uso del medicinale e, se necessario, delle misure da adottare; il paziente dovrebbe essere espressamente invitato a comunicare al proprio medico o farmacista qualsiasi effetto indesiderato non descritto nel foglio illustrativo;

f) un riferimento alla data di scadenza che figura sull'etichetta, seguito dagli elementi sottospecificati:

1) un'avvertenza contro l'uso del medicinale successivamente a tale data;

2) all'occorrenza, le precauzioni speciali da prendere per la conservazione del medicinale;

3) all'occorrenza, un'avvertenza relativa a particolari segni visibili di deterioramento;

4) la composizione qualitativa completa, in termini di sostanze attive ed eccipienti, nonché la composizione quantitativa in termini di sostanze attive, fornite impiegando le denominazioni comuni, per ogni presentazione del medicinale;

5) la forma farmaceutica e il contenuto in peso, in volume o in unità posologiche, per ogni presentazione del medicinale;

6) il nome e l'indirizzo del titolare dell'AIC;

7) il nome e l'indirizzo del produttore;

g) quando il medicinale è autorizzato ai sensi del capo V del titolo III con nomi diversi negli Stati membri della Comunità europea interessati, un elenco con il nome autorizzato in ciascuno degli Stati membri;

h) la data in cui il foglio illustrativo è stato revisionato l'ultima volta.

2. In aggiunta alle indicazioni previste dal comma 1, è lecito riportare, previa autorizzazione dell'AIFA, il nome e l'indirizzo di chi, in base a uno specifico accordo con il titolare dell'AIC, provvede all'effettiva commercializzazione del medicinale su tutto il territorio nazionale. Tali indicazioni, nonché eventuali simboli ed emblemi relativi allo stesso distributore, devono avere dimensioni inferiori alle indicazioni, simboli ed emblemi concernenti il titolare AIC.

3. La lista prevista al comma 1, lettera *c)*:

a) tiene conto della situazione particolare di determinate categorie di utilizzatori (bambini, donne in stato di gravidanza o che allattano, anziani, pazienti con determinate condizioni patologiche);

b) menziona all'occorrenza i possibili effetti sulla capacità di guidare un veicolo o di azionare macchinari;

c) contiene l'elenco di almeno tutti gli eccipienti che è importante conoscere per un uso efficace e sicuro del medicinale e che sono previsti nelle linee guida pubblicate a norma dell'articolo 65 della direttiva 2001/83/CE.

4. Il foglio illustrativo riflette il risultato di indagini compiute su gruppi mirati di pazienti, al fine di assicurare che esso é leggibile, chiaro e di facile impiego.

5. L'AIFA verifica il rispetto della disposizione recata dal comma 4 in occasione del rilascio dell'AIC, nonché in occasione delle successive variazioni che comportano una significativa modifica del foglio illustrativo.

Art. 78.

Modifiche dell'etichettatura e del foglio illustrativo compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

1. Qualunque proposta di modifica di un elemento relativo all'etichettatura o al foglio illustrativo che non presuppone una variazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, si intende approvata se l'AIFA non si pronuncia in senso contrario al progetto di modifica entro novanta giorni dalla data di presentazione della domanda. La mancata pronuncia dell'AIFA non esclude, comunque, la responsabilità anche penale del produttore e del titolare dell'AIC.

2. Il Ministero della salute, su proposta dell'AIFA, sentite le categorie interessate, individua modalità per rendere immediatamente disponibili al consumatore le modifiche approvate del foglio illustrativo nei limiti delle risorse umane e strumentali disponibili a legislazione vigente e senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

Art. 79.

Segni o pittogrammi

1. L'imballaggio esterno e il foglio illustrativo possono, previa autorizzazione dell'AIFA, riportare segni o pittogrammi finalizzati a rendere più esplicite alcune informazioni di cui agli articoli 73 e 77, comma 1, nonché altre informazioni compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto, utili per il paziente, ad esclusione di qualsiasi elemento di carattere promozionale.

Art. 80.

Lingua utilizzata

1. Almeno le indicazioni di cui agli articoli 73, 77, 79 sono redatte in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca. Esse debbono essere comunque compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto. La versione del foglio illustrativo in lingua tedesca può essere resa disponibile all'acquirente in farmacia all'atto della vendita del medicinale secondo modalità da stabilire con decreto del Ministro della salute, anche tenendo conto di esperienze volontarie già poste in essere su parte del territorio nazionale.

2. Per alcuni medicinali orfani, su domanda motivata del richiedente, l'AIFA può autorizzare che le indicazioni di cui all'articolo 73 siano redatte soltanto in una delle lingue ufficiali della Comunità.

3. L'uso complementare di lingue estere è ammesso purché i relativi testi siano esattamente corrispondenti a quelli in lingua italiana. Il titolare dell'AIC del medicinale che intende avvalersi di tale facoltà deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione dello stesso la traduzione giurata dei testi in lingue estere.

4. Se il medicinale non è destinato ad essere fornito direttamente al paziente, l'AIFA può dispensare dall'obbligo di far figurare determinate indicazioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo e di redigere il foglio illustrativo in lingua italiana e, per i medicinali in commercio nella provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca.

Art. 81.

Caratteristiche generali delle informazioni riportate nel foglio illustrativo e nelle etichettature

1. Le informazioni di cui al presente titolo sono riportate in modo da risultare facilmente leggibili, chiaramente comprensibili e indelebili.

2. Il foglio illustrativo, in particolare, deve consentire all'utilizzatore di usare correttamente il medicinale, se necessario ricorrendo all'ausilio di operatori sanitari.

Art. 82.

Conseguenze in caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo

1. In caso d'inosservanza delle disposizioni del presente titolo, l'AIFA, con provvedimento motivato, intima al titolare dell'AIC l'adeguamento dell'etichettatura o del foglio illustrativo, stabilendo un termine per l'adempimento. In caso di mancata ottemperanza entro il termine indicato, l'AIFA può sospendere l'AIC del medicinale fino all'adempimento. La sospensione è notificata all'interessato con l'indicazione dei mezzi di ricorso previsti dalla legislazione vigente e del termine entro cui essi possono essere proposti.

2. Fermo restando l'obbligo di adeguare l'etichettatura e il foglio illustrativo dei nuovi lotti di produzione alle prescrizioni del presente decreto, le confezioni già in commercio conformi alle previgenti disposizioni possono essere vendute fino alla data di scadenza, fatti salvi i provvedimenti adottati a tutela della salute pubblica.

Art. 83.

Disposizioni particolari per l'etichettatura dei medicinali contenenti radionuclidi

1. L'imballaggio esterno ed il contenitore dei medicinali contenenti radionuclidi sono etichettati in conformità delle norme sulla sicurezza del trasporto dei materiali radioattivi emanate dall'Agenzia internazionale dell'energia atomica. Inoltre, l'etichettatura è conforme ai commi 2 e 3.

2. L'etichettatura del contenitore blindato di protezione deve riportare le indicazioni richieste all'articolo 73. Inoltre l'etichettatura del contenitore di protezione deve spiegare chiaramente tutti i codici usati sul flaconcino, indicando, se occorre, per una determinata ora e data, la quantità totale o unitaria di radioattività ed il numero di capsule o, per i liquidi, il numero di millilitri contenuti nel contenitore.

3. L'etichettatura del contenitore deve riportare le informazioni seguenti:

a) il nome o il codice del medicinale, compreso il nome o il simbolo chimico del radionuclide;

b) l'identificazione del lotto e la data di scadenza;

c) il simbolo internazionale della radioattività;

d) il nome e l'indirizzo del produttore;

e) la quantità di radioattività come specificato al comma 2.

Art. 84.

Foglio illustrativo di radiofarmaci, generatori di radionuclidi, kit di radionuclidi, precursori di radionuclidi.

1. L'autorità competente verifica che nell'imballaggio dei radiofarmaci e dei generatori, dei kit e dei precursori di radionuclidi sia allegato un foglio illustrativo contenente istruzioni dettagliate. Il testo di questo foglio illustrativo è redatto in conformità dell'articolo 77. Esso riporta inoltre le precauzioni che l'operatore e il paziente devono prendere durante la preparazione e la somministrazione del medicinale, nonché le particolari precauzioni da prendere per lo smaltimento della confezione e del contenuto non utilizzato.

Art. 85.

Disposizioni particolari per l'etichettatura e il foglio illustrativo di medicinali omeopatici

1. Senza pregiudizio delle disposizioni del comma 2, i medicinali omeopatici sono etichettati in conformità al presente titolo e contraddistinti dall'indicazione della loro natura omeopatica apposta in caratteri chiari e leggibili.

2. L'etichettatura ed eventualmente il foglio illustrativo dei medicinali omeopatici di cui agli articoli 16 e 20 recano obbligatoriamente ed esclusivamente le indicazioni seguenti:

a) Dicitura: «medicinale omeopatico» in grande evidenza, seguita dalla frase: «senza indicazioni terapeutiche approvate»;

b) denominazione scientifica del ceppo o dei ceppi omeopatici o, in mancanza di questa, la denominazione scientifica del materiale o dei materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o altra denominazione figurante in una farmacopea, accompagnata dalla denominazione propria della tradizione omeopatica seguita dal grado di diluizione, espressa con i simboli della farmacopea utilizzata a norma dell'articolo 1, comma 1, lettera *d)*; se il medicinale omeopatico è composto da due o più ceppi omeopatici, nell'etichettatura la loro denominazione scientifica può essere completata da un nome di fantasia;

c) nome e indirizzo del titolare della registrazione e, se diverso, del produttore;

d) modalità di somministrazione e, se necessario, via di somministrazione;

e) mese e anno di scadenza indicati con parole o numeri;

f) forma farmaceutica;

g) contenuto della confezione, in peso, volume o in unità di somministrazione;

h) eventuali precauzioni particolari da prendere per la conservazione del medicinale;

i) avvertenza speciale, se il medicinale lo richiede;

l) numero del lotto di produzione;

m) numero di registrazione;

n) un'avvertenza all'utilizzatore di consultare un medico se i sintomi persistono;

o) prezzo del medicinale;

p) dicitura: «medicinale non a carico del Servizio sanitario nazionale».

Art. 86.

Aggiornamento delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo

1. Le disposizioni del presente titolo riguardanti i contenuti dell'etichettatura e del foglio illustrativo dei medicinali possono essere aggiornati su proposta o previa consultazione dell'AIFA, con decreto del Ministro della salute, in conformità alle disposizioni comunitarie.

Titolo VI

CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI AI FINI DELLA FORNITURA

Art. 87.

Classi dei medicinali ai fini della fornitura

1. All'atto del rilascio dell'AIC o successivamente, previa nuova valutazione dell'AIFA, anche su istanza del richiedente, i medicinali sono classificati in una o più delle seguenti categorie:

a) medicinali soggetti a prescrizione medica;

b) medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta;

c) medicinali soggetti a prescrizione medica speciale;

d) medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, comprendenti:

1) medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti;

2) medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente ad esso assimilabile;

3) medicinali utilizzabili esclusivamente dallo specialista;

e) medicinali non soggetti a prescrizione medica comprendenti:

1) medicinali da banco o di automedicazione;

2) restanti medicinali non soggetti a prescrizione medica.

Art. 88.

Medicinali soggetti a prescrizione medica

1. I medicinali sono soggetti a prescrizione medica quando:

a) possono presentare un pericolo, direttamente o indirettamente, anche in condizioni normali di utilizzazione, se sono usati senza controllo medico;

b) sono utilizzati spesso, e in larghissima misura, in modo non corretto e, di conseguenza, con rischio di un pericolo diretto o indiretto per la salute;

c) contengono sostanze o preparazioni di sostanze la cui attività o le cui reazioni avverse richiedono ulteriori indagini;

d) sono destinati ad essere somministrati per via parenterale, fatte salve le eccezioni stabilite dal Ministero della salute, su proposta o previa consultazione dell'AIFA.

2. I medicinali di cui al comma 1, quando non hanno le caratteristiche dei medicinali previsti dagli articoli 89, 92 e 94, devono recare sull'imballaggio esterno o, in mancanza dello stesso, sul confezionamento primario la frase: «Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica».

3. La ripetibilità della vendita di medicinali di cui al comma 2 è consentita, salvo diversa indicazione del medico prescrivente, per un periodo non superiore a sei mesi a partire dalla data della compilazione della ricetta e comunque per non più di dieci volte. L'indicazione da parte del medico di un numero di confezioni superiori all'unità esclude la ripetibilità della vendita. Sono in ogni caso fatte salve le diverse prescrizioni stabilite, con riferimento a particolari tipologie di medicinali, con decreto del Ministro della salute.

Art. 89.

Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta

1. Sono soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta i medicinali che, presentando una o più delle caratteristiche previste dall'articolo 88, comma 1, possono determinare, con l'uso continuato, stati tossici o possono comportare, comunque, rischi particolarmente elevati per la salute.

2. I medicinali di cui al comma 1 devono recare sull'imballaggio esterno o, in mancanza dello stesso, sul confezionamento primario la frase «Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta».

3. Le ricette mediche relative ai medicinali di cui al comma 1 hanno validità limitata a trenta giorni; esse devono essere ritirate dal farmacista, che è tenuto a conservarle per sei mesi, se non le consegna all'autorità competente per il rimborso del prezzo a carico del Servizio sanitario nazionale. Decorso tale periodo il farmacista distrugge le ricette con modalità atte ad escludere l'accesso di terzi ai dati in esse contenuti.

4. Il medico è tenuto ad indicare sulla ricetta relativa a medicinali disciplinati dal presente articolo il codice fiscale del paziente; nei casi in cui disposizioni di carattere speciale esigono la riservatezza dei trattamenti, si applicano le relative procedure.

5. La ricetta, che deve comunque contenere, stampata o apposta con timbro, la chiara indicazione del medico prescrivente e della struttura da cui lo stesso dipende, non ha validità ove sia priva degli elementi di cui al comma 4 ovvero della data, della firma del medico e dei dati relativi alla esenzione.

Art. 90.

Medicinali soggetti a prescrizione medica speciale

1. I medicinali soggetti a prescrizione medica speciale sono i medicinali per i quali il testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, prevede specifiche modalità di distribuzione e prescrizione.

2. Ferma restando la disciplina del testo unico richiamato al comma 1, i medicinali soggetti a prescrizione medica speciale possono essere sottoposti anche ad altre limitazioni previste dal presente decreto e dalle disposizioni che ne assicurano l'attuazione.

Art. 91.

Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa

1. I medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa sono i medicinali la cui prescrizione o la cui utilizzazione è limitata a taluni medici o a taluni ambienti, in conformità di quanto disciplinato dagli articoli 92, 93 e 94.

Art. 92.

Medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili

1. I medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero sono i medicinali che, per le caratteristiche farmacologiche, o per innovatività, per modalità di somministrazione o per altri motivi di tutela della salute pubblica, non possono essere utilizzati in condizioni di sufficiente sicurezza al di fuori di strutture ospedaliere.

2. Tenuto conto delle caratteristiche dei medicinali, l'AIFA può stabilire che l'uso dei medicinali previsti dal comma 1 è limitato a taluni centri ospedalieri o, invece, è ammesso anche nelle strutture di ricovero a carattere privato.

3. I medicinali disciplinati dal presente articolo devono recare sull'imballaggio esterno o, in mancanza di questo, sul confezionamento primario le frasi: «Uso riservato agli ospedali. Vietata la vendita al pubblico». Nelle ipotesi previste dal comma 2 la prima frase è modificata in rapporto all'impiego autorizzato del medicinale.

4. I medicinali disciplinati dal presente articolo sono forniti dai produttori e dai grossisti direttamente alle strutture autorizzate a impiegarli o agli enti da cui queste dipendono.

Art. 93.

Medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti

1. I medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti sono i medicinali che, sebbene utilizzabili anche in trattamenti domiciliari, richiedono che la diagnosi sia effettuata in ambienti ospedalieri o in centri che dispongono di mezzi di diagnosi adeguati, o che la diagnosi stessa e, eventualmente, il controllo in corso di trattamento sono riservati allo specialista.

2. I medicinali di cui al comma 1 devono recare sull'imballaggio esterno o, in mancanza di questo, sul confezionamento primario, dopo le frasi: «Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica», o «Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta», la specificazione del tipo di struttura o di specialista autorizzato alla prescrizione.

Art. 94.

Medicinali utilizzabili esclusivamente dallo specialista

1. I medicinali utilizzabili esclusivamente dallo specialista in ambulatorio sono i medicinali che, per loro caratteristiche farmacologiche e modalità di impiego, sono destinati ad essere utilizzati direttamente dallo specialista durante la visita ambulatoriale.

2. Lo specialista può utilizzare un medicinale di cui al comma 1 presso il domicilio del paziente, soltanto se la somministrazione dello stesso non necessita di particolari attrezzature ambulatoriali.

3. I medicinali disciplinati dal presente articolo devono recare sull'imballaggio esterno o, in mancanza di questo, sul confezionamento primario le frasi: «Uso riservato a...», con specificazione dello specialista autorizzato all'impiego del medicinale, e «Vietata la vendita al pubblico».

4. I medicinali disciplinati dal presente articolo possono essere forniti dai produttori e dai grossisti direttamente agli specialisti autorizzati ad impiegarli.

Art. 95.

Accertamenti sull'osservanza delle disposizioni in materia di classificazione

1. Le ASL verificano a campione il rispetto da parte dei farmacisti delle disposizioni del presente titolo, informando dell'esito della verifica il Ministero della salute e l'AIFA.

Art. 96.

Medicinali non soggetti a prescrizione

1. I medicinali non soggetti a prescrizione sono quelli che non rispondono ai criteri di cui agli articoli da 88 a 94.

2. Il farmacista può dare consigli al cliente, in farmacia, sui medicinali di cui al comma 1. Gli stessi medicinali possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico se hanno i requisiti stabiliti dalle norme vigenti in materia e purché siano rispettati i limiti e le condizioni previsti dalle stesse norme.

3. Se il medicinale è classificato nella classe c-bis di cui all'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, in etichetta deve essere riportata la dicitura «medicinale di automedicazione». Nei rimanenti casi deve essere riportata la dicitura «medicinale non soggetto a prescrizione medica».

4. L'imballaggio esterno dei medicinali previsti dal presente articolo, reca un bollino di riconoscimento che ne permette la chiara individuazione da parte del consumatore, conforme al decreto del Ministro della salute in data 1° febbraio 2002, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 33 dell'8 febbraio 2002.

Art. 97.

Pubblicazione dell'elenco dei medicinali secondo la classificazione ai fini della fornitura

1. Entro il mese di febbraio di ogni anno, l'AIFA procede alla pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana di tutti i medicinali dei quali è

autorizzata l'immissione in commercio, con la specificazione per ciascuno di essi della classe di appartenenza prevista dal presente titolo.

2. Ogni anno l'AIFA comunica alla Commissione europea e agli altri Stati membri della Comunità europea le modifiche apportate all'elenco di cui al comma 1, limitatamente ai medicinali la cui fornitura è soggetta all'obbligo di prescrizione medica, precisandone la classificazione.

Art. 98.

Tutela delle prove e delle sperimentazioni finalizzate ad una modifica della classificazione

1. Quando una modifica della classificazione di un medicinale è stata autorizzata in base a prove precliniche o sperimentazioni cliniche significative, l'AIFA, per un anno dalla data di tale autorizzazione, non tiene conto di tali prove precliniche o sperimentali ai fini dell'esame della domanda di classificazione di un altro medicinale a base della stessa sostanza presentata da diverso richiedente o titolare.

Titolo VII

DISTRIBUZIONE ALL'INGROSSO DI MEDICINALI

Art. 99.

Ambito di applicazione

1. Il presente titolo disciplina la distribuzione all'ingrosso dei medicinali per uso umano, nonché delle materie prime farmacologicamente attive.

2. L'attività di distribuzione all'ingrosso sul territorio nazionale di medicinali può riguardare unicamente medicinali per cui è stata rilasciata una AIC ai sensi del presente decreto o del regolamento (CE) n. 726/2004.

3. Qualsiasi distributore, che non sia il titolare dell'AIC, il quale intende importare un medicinale da un altro Stato membro ne dà comunicazione al titolare dell'AIC, al Ministero della salute e all'AIFA almeno quarantacinque giorni prima di provvedere alla distribuzione di detto medicinale.

Art. 100.

Autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso dei medicinali

1. La distribuzione all'ingrosso di medicinali è subordinata al possesso di un'autorizzazione rilasciata dalla regione o dalla provincia autonoma ovvero dalle altre autorità competenti, individuate dalla legislazione delle regioni o delle province autonome.

2. Le attività di distribuzione all'ingrosso di medicinali e quella di fornitura al pubblico di medicinali in farmacia sono fra loro incompatibili.

3. L'autorizzazione di cui al comma 1 non è richiesta se l'interessato è in possesso dell'autorizzazione alla produzione prevista dall'articolo 50 a condizione che la distribuzione all'ingrosso è limitata ai medicinali, comprese le materie prime farmacologicamente attive, oggetto di tale autorizzazione.

4. Il possesso dell'autorizzazione ad esercitare l'attività di grossista di medicinali non dispensa dall'obbligo di possedere l'autorizzazione alla produzione ottenuta in conformità al titolo IV, e di rispettare le condizioni stabilite al riguardo, anche quando l'attività di produzione o di importazione è esercitata a titolo di attività collaterale.

5. È esclusa dall'ambito di applicazione del presente titolo l'attività di intermediazione del commercio all'ingrosso che non comporta acquisto o cessione di medicinali all'ingrosso.

6. Le bombole e gli altri contenitori di ossigeno, ed eventualmente di altri gas medicinali da individuarsi con decreto del Ministro della salute, possono essere forniti direttamente al domicilio dei pazienti, alle condizioni stabilite dalle disposizioni regionali.

Art. 101.

Requisiti richiesti per l'ottenimento dell'autorizzazione

1. Per ottenere l'autorizzazione, il richiedente deve soddisfare le condizioni seguenti:

a) disporre di locali, di installazioni e di attrezzature idonei, sufficienti a garantire una buona conservazione e una buona distribuzione dei medicinali;

b) disporre di adeguato personale nonché di una persona responsabile, in possesso del diploma di laurea in farmacia o in chimica o in chimica e tecnologia farmaceutiche o in chimica industriale, che non abbia riportato condanne penali per reati contro il patrimonio o comunque connessi al commercio di medicinali non conforme alle disposizioni del presente decreto, né condanne penali definitive di almeno due anni per delitti non colposi;

c) impegnarsi a rispettare gli obblighi cui è soggetto a norma dell'articolo 104.

2. La persona responsabile di cui alla lettera *b)* del comma 1 deve svolgere la propria attività a carattere continuativo nella sede indicata nell'autorizzazione con un orario compatibile con le necessità derivanti dalle dimensioni dell'attività di distribuzione espletata.

3. La responsabilità di più magazzini appartenenti allo stesso titolare può essere affidata a una stessa persona, purché l'attività da questa svolta in ciascun magazzino sia compatibile con quanto previsto al comma 2.

Art. 102.

Distribuzione all'ingrosso esercitata in più magazzini

1. Per esercitare la distribuzione all'ingrosso mediante più magazzini, dislocati in differenti regioni, l'interessato deve ottenere distinte autorizzazioni, inoltrando domanda a ciascuna autorità competente.

Art. 103.

Procedura di autorizzazione

1. Entro novanta giorni dalla presentazione della domanda di autorizzazione, l'autorità competente comunica all'interessato l'esito della stessa. Se i dati forniti dall'interessato non sono sufficienti a dimostrare il rispetto delle condizioni previste dall'articolo 101, la stessa autorità può richiedere le necessarie integrazioni; in tale caso il termine di novanta giorni è sospeso fino alla presentazione dei dati complementari richiesti.

2. L'autorizzazione, da rilasciarsi previa ispezione del magazzino, deve specificare:

a) la sede del magazzino;

b) le generalità della persona responsabile, ai sensi dell'articolo 101;

c) i medicinali o il tipo di medicinali che possono essere oggetto dell'attività di distribuzione all'ingrosso, in relazione alle attrezzature di cui dispone il magazzino;

d) il territorio geografico entro il quale il grossista ha dichiarato di essere in grado di operare nel rispetto del disposto del comma 2 dell'articolo 105.

3. Contemporaneamente alla notifica all'interessato, l'autorità competente provvede ad inviare copia dell'autorizzazione al Ministero della salute.

4. In caso di diniego dell'autorizzazione, che deve essere in ogni caso motivato, sono comunicati agli interessati i mezzi di ricorso previsti dalla legislazione in vigore e il termine entro cui il ricorso può essere proposto.

Art. 104.

Obblighi e facoltà del titolare dell'autorizzazione

1. Il titolare dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso dei medicinali è tenuto a:

a) rendere i locali, le installazioni e le attrezzature di cui all'articolo 101, comma 1, lettera *a)*, accessibili in ogni momento agli agenti incaricati di ispezionarli;

b) approvvigionarsi di medicinali unicamente da persone o società che possiedono esse stesse l'autorizzazione ovvero sono esonerate dall'obbligo di possederla ai sensi dell'articolo 100, comma 3; tale obbligo riguarda anche le forniture provenienti da altri Paesi della Comunità europea, compatibilmente con le legislazioni ivi vigenti;

c) fornire medicinali unicamente a persone, società o enti che possiedono essi stessi l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di medicinali, ovvero sono autorizzati o abilitati ad altro titolo ad approvvigionarsi di medicinali;

d) possedere un piano d'emergenza che assicura l'effettiva applicazione di qualsiasi azione di ritiro dal mercato disposta dall'AIFA o avviata in cooperazione con il produttore o il titolare dell'AIC del medicinale in questione;

e) conservare una documentazione, sotto forma di fatture, oppure sotto forma computerizzata o sotto qualsiasi altra forma idonea, che riporta, per ogni operazione di entrata e di uscita, almeno le informazioni seguenti:

1) data;

2) denominazione del medicinale;

3) quantitativo ricevuto o fornito;

4) numero di lotto per ogni operazione di entrata; detto numero deve essere indicato nella bolla di consegna della merce fornita al grossista;

5) nome e indirizzo del fornitore o del destinatario, a seconda dei casi;

f) tenere la documentazione di cui alla lettera *e)* a disposizione delle autorità competenti, ai fini di ispezione, per un periodo di cinque anni;

g) avvalersi, sia in fase di approvvigionamento, sia in fase di distribuzione dei medicinali, di mezzi idonei a garantire la corretta conservazione degli stessi durante il trasporto, nell'osservanza delle norme tecniche eventualmente adottate dal Ministero della salute, assicurandone l'osservanza anche da parte di terzi;

h) rispondere ai princìpi e alle linee guida in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali di cui al decreto del Ministro della sanità in data 6 luglio 1999, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 190 del 14 agosto 1999;

i) assolvere agli obblighi previsti dall'articolo 105.

Art. 105.

Dotazioni minime e fornitura dei medicinali

1. Fatta eccezione per chi importa medicinali e per chi distribuisce esclusivamente materie prime farmacologicamente attive o gas medicinali o medicinali disciplinati dagli articoli 92 e 94, o medicinali di cui detiene l'AIC o la concessione di vendita, il titolare dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso è tenuto a detenere almeno:

a) i medicinali di cui alla tabella 2 allegata alla farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;

b) il novanta per cento dei medicinali in possesso di un'AIC, inclusi i medicinali omeopatici autorizzati ai sensi dell'articolo 18; tale percentuale deve essere rispettata anche nell'ambito dei soli medicinali generici.

2. Il titolare di un'AIC di un medicinale e i distributori di tale medicinale immesso effettivamente sul mercato assicurano, nei limiti delle loro responsabilità, forniture appropriate e continue di tale medicinale alle farmacie e alle persone autorizzate a consegnare medicinali in modo da soddisfare le esigenze dei pazienti.

3. La fornitura alle farmacie, anche ospedaliere, o agli altri soggetti autorizzati a fornire medicinali al pubblico, dei medicinali di cui il distributore è provvisto deve avvenire con la massima sollecitudine e, comunque, entro le dodici ore lavorative successive alla richiesta, nell'ambito territoriale indicato nella dichiarazione di cui all'articolo 103, comma 2, lettera *d)*.

4. Il titolare dell'AIC è obbligato a fornire entro le quarantotto ore, su richiesta delle farmacie, anche ospedaliere, un medicinale che non è reperibile nella rete di distribuzione regionale.

5. Per ogni operazione, il distributore all'ingrosso deve consegnare al destinatario un documento da cui risultano, oltre al proprio nome e indirizzo:

a) la data;

b) la denominazione e la forma farmaceutica del medicinale;

c) il quantitativo fornito al destinatario;

d) il nome e l'indirizzo del destinatario.

Art. 106.

Disposizioni concernenti medicinali particolari

1. I radiofarmaci possono essere ceduti da produttori e grossisti soltanto a grossisti in possesso di autorizzazione a detenere sostanze radioattive, a istituti universitari o a reparti ospedalieri di medicina nucleare.

2. Ove medicinali immunologici o medicinali derivati dal sangue risultano prodotti e posti in commercio in quantità insufficienti a soddisfare in modo ottimale le esigenze terapeutiche, il Ministero della salute, sentita l'AIFA, può adottare disposizioni dirette ad assicurare la migliore utilizzazione dei quantitativi disponibili.

3. Restano ferme le disposizioni sul commercio all'ingrosso contenute nel testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni.

Art. 107.

Individuazione dei canali di distribuzione dei medicinali

1. Le farmacie aperte al pubblico, le farmacie ospedaliere e le altre strutture che detengono medicinali direttamente destinati alla utilizzazione sul paziente devono essere in grado di comunicare sollecitamente alle autorità competenti che ne fanno richiesta le informazioni che consentono di individuare il canale di distribuzione di ciascun medicinale.

Art. 108.

Depositari di medicinali

1. Le disposizioni del presente titolo ad eccezione dell'articolo 105, comma 1 e 3, disciplinano, per quanto applicabili, anche l'attività di coloro che detengono, per la successiva distribuzione, medicinali per uso umano sulla base di contratti di deposito stipulati con i titolari dell'AIC dei medicinali o con loro rappresentanti.

Art. 109.

Ispezioni del Ministero della salute e AIFA

1. Ferme restando le competenze affidate dal presente decreto alle regioni e alle province autonome, il Ministero della salute e l'AIFA possono effettuare in qualsiasi momento ispezioni presso i magazzini e le altre sedi in cui vengono conservati medicinali, per accertamenti attinenti a profili di propria competenza.

2. Su richiesta del Ministero della salute e dell'AIFA le ispezioni di cui al comma 1 possono essere effettuate dalle regioni e dalle province autonome.

Art. 110.

Linee guida in materia di buona pratica di distribuzione

1. Con decreto del Ministro della salute sono aggiornate, in conformità di nuove disposizioni comunitarie, le buone pratiche di distribuzione dei medicinali di cui all'articolo 104, comma 1, lettera *h)*.

Art. 111.

Obblighi di comunicazione

1. L'autorità competente che ha concesso l'autorizzazione di cui al comma 1 dell'articolo 100, se modifica, sospende o revoca la stessa, in quanto sono venuti meno i requisiti sulla cui base detta autorizzazione è stata concessa, informa immediatamente il Ministero della salute inviando copia del provvedimento di sospensione o revoca.

2. Il Ministero della salute, acquisita copia dei provvedimenti di sospensione o revoca di cui al comma 1, adottati dalle regioni e dalle province autonome o dalle autorità da loro delegate, ne informa la Commissione europea e gli altri Stati membri.

3. Su richiesta della Commissione europea o di uno Stato membro, il Ministero della salute fornisce qualunque informazione utile relativa all'autorizzazione di cui all'articolo 100.

Art. 112.

Medicinali omeopatici

1. Le disposizioni del presente titolo si applicano anche ai distributori di medicinali omeopatici.

TITOLO VIII

PUBBLICITÀ

Art. 113.

Definizione di pubblicità dei medicinali e ambito di applicazione

1. Ai fini del presente titolo si intende per «pubblicità dei medicinali» qualsiasi azione d'informazione, di ricerca della clientela o di esortazione, intesa a promuovere la prescrizione, la fornitura, la vendita o il consumo di medicinali; essa comprende in particolare quanto segue:

a) la pubblicità dei medicinali presso il pubblico;

b) la pubblicità dei medicinali presso persone autorizzate a prescriverli o a dispensarli, compresi gli aspetti seguenti:

1) la visita di informatori scientifici presso persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali;

2) la fornitura di campioni di medicinali;

3) l'incitamento a prescrivere o a fornire medicinali mediante la concessione, l'offerta o la promessa di vantaggi pecuniari o in natura, ad eccezione di oggetti di valore intrinseco trascurabile;

4) il patrocinio di riunioni promozionali cui assistono persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali;

5) il patrocinio dei congressi scientifici cui partecipano persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali, in particolare il pagamento delle spese di viaggio e di soggiorno di queste ultime in tale occasione.

2. Non forma oggetto del presente titolo quanto segue:

a) l'etichettatura e il foglio illustrativo, soggetti alle disposizioni del titolo V;

b) la corrispondenza necessaria per rispondere a una richiesta precisa e non sollecitata di informazioni su un determinato medicinale;

c) le informazioni concrete e i documenti di riferimento riguardanti, ad esempio, i cambiamenti degli imballaggi, le avvertenze sugli effetti indesiderati nell'ambito della farmacovigilanza, i cataloghi di vendita e gli elenchi dei prezzi, purché non vi figurino informazioni sul medicinale;

d) le informazioni relative alla salute umana o alle malattie umane, purché non contengano alcun riferimento, neppure indiretto, a un medicinale.

Art. 114.

Principi fondamentali della disciplina

1. È vietata qualsiasi pubblicità di un medicinale per cui non è stata rilasciata un'AIC, conforme al presente decreto, al regolamento (CE) n. 726/2004 o ad altre disposizioni comunitarie vincolanti.

2. Tutti gli elementi della pubblicità di un medicinale devono essere conformi alle informazioni che figurano nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

3. La pubblicità di un medicinale:

a) deve favorire l'uso razionale del medicinale, presentandolo in modo obiettivo e senza esagerarne le proprietà;

b) non può essere ingannevole.

Art. 115.

Limiti della pubblicità presso il pubblico

1. Possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico medicinali che, per la loro composizione e il loro obiettivo terapeutico, sono concepiti e realizzati per essere utilizzati senza intervento di un medico per la diagnosi, la prescrizione o la sorveglianza nel corso del trattamento e, se necessario, con il consiglio del farmacista.

2. È vietata la pubblicità presso il pubblico dei medicinali che possono essere forniti soltanto dietro presentazione di ricetta medica o che contengono sostanze psicotrope o stupefacenti; in deroga a tale divieto il Ministero della salute può autorizzare campagne di vaccinazione promosse da imprese farmaceutiche.

3. È vietata la distribuzione al pubblico di medicinali a scopo promozionale.

4. Fatto salvo quanto previsto nella seconda parte del comma 2 del presente articolo, è vietata la pubblicità presso il pubblico di medicinali, la cui dispensazione grava, anche se non totalmente, sul Servizio sanitario nazionale, nonché dei medicinali di cui alle lettere *a)*, *b)* e *c)* dell'articolo 3, comma 1, e all'articolo 5.

5. In pubblicazioni a stampa, trasmissioni radio-televisive e in messaggi non a carattere pubblicitario comunque diffusi al pubblico, è vietato mostrare in immagini un medicinale o la sua denominazione in un contesto che può favorire il consumo del prodotto.

Art. 116.

Caratteristiche e contenuto minimo della pubblicità presso il pubblico

1. Fatte salve le disposizioni dell'articolo 115, la pubblicità di un medicinale presso il pubblico:

a) è realizzata in modo che la natura pubblicitaria del messaggio è evidente e il prodotto è chiaramente identificato come medicinale;

b) comprende almeno:

1) la denominazione del medicinale e la denominazione comune della sostanza attiva; l'indicazione di quest'ultima non è obbligatoria se il medicinale è costituito da più sostanze attive;

2) le informazioni indispensabili per un uso corretto del medicinale;

3) un invito esplicito e chiaro a leggere attentamente le avvertenze figuranti, a seconda dei casi, nel foglio illustrativo o sull'imballaggio esterno; nella pubblicità scritta l'invito deve risultare facilmente leggibile dal normale punto d'osservazione; nella pubblicità sulla stampa quotidiana e periodica deve essere, comunque, scritto con caratteri di dimensioni non inferiori al corpo nove.

Art. 117.

Contenuti pubblicitari non consentiti

1. La pubblicità presso il pubblico di un medicinale non può contenere alcun elemento che:

a) fa apparire superflui la consultazione di un medico o l'intervento chirurgico, in particolare offrendo una diagnosi o proponendo una cura per corrispondenza;

b) induce a ritenere l'efficacia del medicinale priva di effetti indesiderati o superiore o pari ad un altro trattamento o ad un altro medicinale;

c) induce a ritenere che il medicinale possa migliorare il normale stato di buona salute del soggetto;

d) induce a ritenere che il mancato uso del medicinale possa avere effetti pregiudizievoli sul normale stato di buona salute del soggetto; tale divieto non si applica alle campagne di vaccinazione di cui all'articolo 115, comma 2;

e) si rivolge esclusivamente o prevalentemente ai bambini;

f) comprende una raccomandazione di scienziati, di operatori sanitari o di persone largamente note al pubblico;

g) assimila il medicinale ad un prodotto alimentare, ad un prodotto cosmetico o ad un altro prodotto di consumo;

h) induce a ritenere che la sicurezza o l'efficacia del medicinale sia dovuta al fatto che si tratta di una sostanza «naturale»;

i) può indurre ad una errata autodiagnosi;

l) fa riferimento in modo improprio, impressionante o ingannevole a attestazioni di guarigione;

m) utilizza in modo improprio, impressionante o ingannevole rappresentazioni visive delle alterazioni del corpo umano dovute a malattie o a lesioni, oppure dell'azione di un medicinale sul corpo umano o su una sua parte.

2. Parimenti, in coerenza con quanto previsto dall'articolo 116, comma 1, lettera *a)*, non è consentita la divulgazione di messaggi e di testi il cui intento pubblicitario è occultato dalla ridondanza di altre informazioni.

3. Con decreto del Ministro della salute può essere stabilito che i messaggi pubblicitari autorizzati ai sensi dell'articolo 118 contengono il numero di AIC del medicinale.

Art. 118.

Autorizzazione della pubblicità presso il pubblico

1. Nessuna pubblicità di medicinali presso il pubblico può essere effettuata senza autorizzazione del Ministero della salute, ad eccezione delle inserzioni pubblicitarie sulla stampa quotidiana o periodica che, ferme restando le disposizioni dell'articolo 116, comma 1, si limitano a riprodurre integralmente e senza modifiche le indicazioni, le controindicazioni, le opportune precauzioni d'impiego, le interazioni, le avvertenze speciali, gli effetti indesiderati descritti nel foglio illustrativo, con l'eventuale aggiunta di una fotografia o di una rappresentazione grafica dell'imballaggio esterno o del confezionamento primario del medicinale.

2. L'autorizzazione è rilasciata dal Ministero della salute, sentita la Commissione di esperti prevista dall'articolo 201 del testo unico delle leggi sanitarie di cui al regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, e successive modificazioni.

3. La Commissione di cui al comma 2, nominata dal Ministro della salute, è costituita da:

a) il Ministro stesso o un suo delegato, che la presiede;

b) due membri appartenenti al Ministero della salute, di cui uno rappresentante della Direzione generale competente in materia di dispositivi medici, un membro in rappresentanza del Ministero delle attività produttive, un membro designato dall'AIFA, uno appartenente all'Istituto superiore di sanità, due designati dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome. La partecipazione ai lavori della Commissione non dà diritto alla corresponsione di alcun emolumento, indennità, compenso o rimborso spese;

c) quattro medici, di cui tre professori universitari di ruolo di prima o di seconda fascia;

d) due farmacisti, uno dei quali designato dalla Federazione degli ordini dei farmacisti italiani.

4. La Commissione è rinnovata ogni tre anni.

5. Le funzioni di segreteria sono assicurate dal Ministero della salute.

6. Il parere della Commissione non è obbligatorio nei seguenti casi:

a) se il messaggio pubblicitario non può essere autorizzato, risultando in evidente contrasto con le disposizioni degli articoli 114, 115 e 116, comma 1, lettera *b)*, e dell'articolo 117, comma 1, lettere *c)* ed *f)*;

b) se il messaggio è destinato ad essere pubblicato sulla stampa quotidiana o periodica, o ad essere diffuso a mezzo radiofonico, ed è stato approvato da un istituto di autodisciplina formato dalle associazioni maggiormente rappresentative interessate alla diffusione della pubblicità dei medicinali di automedicazione riconosciuto dal Ministero della salute;

c) se il messaggio costituisce parte di altro già autorizzato su parere della Commissione.

7. Il Ministro della salute, verificata la correttezza delle valutazioni dell'Istituto di cui al comma 6, lettera *b)*, con decreto da pubblicare nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana estende la procedura di cui al predetto comma 6, lettera *b)*, ai messaggi pubblicitari televisivi e cinematografici.

8. Decorsi quarantacinque giorni dalla presentazione della domanda diretta ad ottenere l'autorizzazione alla pubblicità di un medicinale, la mancata comunicazione al richiedente, da parte del Ministero della salute, della non accoglibilità della domanda costituisce, a tutti gli effetti, rilascio dell'autorizzazione richiesta. Nel messaggio pubblicitario deve, conseguentemente, essere riportata l'indicazione: «autorizzazione su domanda del ...» seguita dalla data in cui la domanda di autorizzazione è pervenuta al Ministero della salute.

9. Se, entro i quarantacinque giorni previsti dal comma 8, il Ministero della salute comunica al richiedente che la pubblicità sanitaria oggetto della domanda può essere accolta soltanto con le modifiche specificate nella comunicazione ministeriale, il richiedente è autorizzato a divulgare un messaggio pubblicitario conforme alle modifiche indicate dall'Ufficio. In tale caso nel messaggio deve essere riportata l'indicazione «autorizzazione del ...» seguita dalla data della comunicazione ministeriale.

10. Eventuali provvedimenti del Ministero della salute volti a richiedere la modifica dei messaggi autorizzati ai sensi dei commi 8 e 9 devono essere adeguatamente motivati.

11. I messaggi diffusi per via radiofonica sono esentati dall'obbligo di riferire gli estremi dell'autorizzazione secondo quanto previsto dai commi 8 e 9.

12. Le autorizzazioni alla pubblicità sanitaria dei medicinali hanno validità di ventiquattro mesi, fatta salva la possibilità del Ministero della salute di stabilire, motivatamente, un periodo di validità più breve, in relazione alle caratteristiche del messaggio divulgato. Il periodo di validità decorre dalla data, comunque di non oltre sei mesi posteriore a quella della domanda, indicata dal richiedente per l'inizio della campagna pubblicitaria; in mancanza di tale indicazione, il periodo di validità decorre dalla data dell'autorizzazione. Le autorizzazioni in corso di validità alla data di entrata in vigore del presente decreto, per le quali non sia stato stabilito un termine di validità, decadono decorsi 24 mesi da tale data.

13. Se la pubblicità presso il pubblico è effettuata in violazione delle disposizioni del presente decreto, il Ministero della salute:

a) ordina l'immediata cessazione della pubblicità;

b) ordina la diffusione, a spese del trasgressore, di un comunicato di rettifica e di precisazione, secondo modalità stabilite dallo stesso Ministero, fatto comunque salvo il disposto dell'articolo 7 della legge 5 febbraio 1992, n. 175.

14. Le disposizioni dei commi 8, 9, 10, 11, 12 e 13, si applicano, altresì, ai dispositivi medici, ivi compresi i diagnostici in vitro utilizzabili senza prescrizione o assistenza del medico o di altro professionista sanitario, nonché agli altri prodotti diversi dai medicinali per uso umano, soggetti alla disciplina prevista dall'articolo 201, terzo comma, del testo unico delle leggi sanitarie di cui al regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, e successive modificazioni.

Art. 119.

Pubblicità presso gli operatori sanitari

1. Gli operatori sanitari ai quali può essere rivolta la pubblicità di un medicinale sono esclusivamente quelli autorizzati a prescriverlo o a dispensarlo.

2. Fermo restando quanto previsto dal presente titolo, l'informazione scientifica presso gli operatori sanitari deve essere realizzata nel rispetto dei criteri e delle linee guida adottate dall'AIFA, previa intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sentite le associazioni dell'industria farmaceutica.

3. La pubblicità di un medicinale presso gli operatori sanitari deve sempre includere il riassunto delle caratteristiche del prodotto che risulta autorizzato al momento della diffusione della pubblicità, specificare la classificazione del medicinale ai fini della fornitura e indicare il prezzo di vendita e le condizioni dell'eventuale dispensazione del medicinale con onere a carico del Servizio sanitario nazionale.

4. In deroga al disposto del comma 3, la pubblicità di un medicinale presso gli operatori sanitari può limitarsi alla sola denominazione del medicinale, con la specificazione della denominazione comune della sostanza o delle sostanze attive che lo compongono. A tali indicazioni può aggiungersi il nome del titolare dell'AIC seguito, nell'ipotesi prevista dal comma 5, dal nome di chi provvede all'effettiva commercializzazione del prodotto.

5. L'attuazione della pubblicità presso gli operatori sanitari può essere realizzata, anche in forma congiunta con il titolare dell'AIC del medicinale, ma comunque in base ad uno specifico accordo con questo, da altra impresa farmaceutica, che è titolare di altre AIC o di un'autorizzazione alla produzione di medicinali. In tali ipotesi restano fermi, peraltro, sia gli obblighi e le

responsabilità dell'impresa titolare AIC del medicinale, in ordine all'attività di informazione svolta dall'altra impresa, sia l'obbligo di cui all'articolo 122, comma 3.

6. Se l'informazione promozionale presso gli operatori sanitari è effettuata in violazione delle disposizioni e dei criteri e delle direttive adottate dall'AIFA ai sensi del comma 2, l'Agenzia stessa:

a) ordina l'immediata cessazione o sospensione dell'informazione promozionale;

b) ordina la diffusione, a spese del trasgressore, di un comunicato di rettifica e di precisazione, la cui redazione sarà curata secondo le modalità stabilite dall'AIFA. Tale comunicato potrà essere inserito a cura dell'AIFA sul Bollettino di informazione sui farmaci e sul sito internet istituzionale della medesima e, a cura e a spese dell'Azienda, sul sito internet di quest'ultima o anche su quotidiani a tiratura nazionale.

7. Le disposizioni dei commi 1, 3, 4 e 5 e le disposizioni degli articoli 121 e 125 si applicano senza pregiudizio di quanto disciplinato dalle regioni ai sensi del comma 21 dell'articolo 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326.

Art. 120.

Disposizioni particolari sulla pubblicità presso i medici

1. La documentazione sul medicinale, ad eccezione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, approvato ai sensi dell'articolo 8, comma 3, lettera *o)*, deve essere depositata presso l'AIFA, prima dell'inizio della campagna pubblicitaria e può essere fornita al medico dall'impresa farmaceutica se sono trascorsi dieci giorni dalla data di deposito. La data di deposito deve essere indicata nel materiale divulgato.

2. L'AIFA può, in qualsiasi momento, con provvedimento motivato, anche tenuto conto delle linee guida di cui al comma 2 dell'articolo 119, vietare o sospendere la divulgazione della documentazione di cui al comma 1, se la ritiene in contrasto con le disposizioni e i princìpi del presente decreto.

3. Tutte le informazioni contenute nella documentazione di cui al comma 1 devono essere esatte, aggiornate, verificabili e sufficientemente complete per permettere al destinatario di essere adeguatamente informato sull'effetto terapeutico e sulle caratteristiche del medicinale. Le informazioni stesse devono essere conformi alla documentazione presentata ai fini del rilascio dell'AIC del medicinale o ai suoi aggiornamenti.

4. Gli articoli, le tabelle e le altre illustrazioni tratte da riviste mediche o da opere scientifiche devono essere riprodotti integralmente e fedelmente, con l'indicazione esatta della fonte. Non sono consentite citazioni che, avulse dal contesto da cui sono tratte, possono risultare parziali o distorsive.

5. La pubblicità rivolta ai medici può essere realizzata anche attraverso visite dei medesimi ai laboratori e ai centri di ricerca delle imprese farmaceutiche, purché siano orientate allo sviluppo delle conoscenze nei settori della chimica, tecnica farmaceutica, farmacologia, tossicologia, biotecnologie e biochimica.

Art. 121.

Disposizioni particolari sulla pubblicità presso i farmacisti

1. La pubblicità presso i farmacisti dei medicinali vendibili dietro presentazione di ricetta medica è limitata alle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del medicinale. La limitazione non si applica ai farmacisti ospedalieri.

2. Per i medicinali vendibili senza prescrizione medica la pubblicità può comprendere altra documentazione utile a consentire al farmacista di fornire al cliente, all'occorrenza, consigli sulla utilizzazione del prodotto.

3. La documentazione che non consiste nella semplice riproduzione del riassunto delle caratteristiche del prodotto è sottoposta alle disposizioni dell'articolo 120.

4. La disciplina richiamata nel comma 3 non si applica alle informazioni di contenuto esclusivamente commerciale.

Art. 122.

Requisiti e attività degli informatori scientifici

1. L'informazione sui medicinali può essere fornita al medico e al farmacista dagli informatori scientifici. Nel mese di gennaio di ogni anno ciascuna impresa farmaceutica deve comunicare, su base regionale, all'AIFA il numero dei sanitari visitati dai propri informatori scientifici nell'anno precedente, specificando il numero medio di visite effettuate. A tale fine, entro il mese di gennaio di ogni anno, ciascuna impresa farmaceutica deve comunicare all'AIFA l'elenco degli informatori scientifici impiegati nel corso dell'anno precedente, con l'indicazione del titolo di studio e della tipologia di contratto di lavoro con l'azienda farmaceutica.

2. Fatte salve le situazioni regolarmente in atto alla data di entrata in vigore del presente decreto, gli informatori scientifici devono essere in possesso del diploma di laurea di cui alla legge 19 novembre 1990, n. 341, o di laurea specialistica di cui al decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica 3 novembre 1999, n. 509, o di laurea magistrale di cui al decreto del Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca 22 ottobre 2004, n. 270, in una delle seguenti discipline o in uno dei settori scientifico-disciplinari alle cui declaratorie le discipline medesime fanno riferimento: medicina e chirurgia, scienze biologiche, chimica con indirizzo organico o biologico, farmacia, chimica e tecnologia farmaceutiche o medicina veterinaria. In alternativa gli informatori scientifici devono essere in possesso del diploma universitario in informazione scientifica sul farmaco di cui al decreto

del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica 30 giugno 1993, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 87 del 15 aprile 1994, o della corrispondente laurea di cui ai citati decreti ministeriali 3 novembre 1999, n. 509, e 22 ottobre 2004, n. 270. Il Ministro della salute può, sentito il Ministero dell'istruzione, dell'università e della ricerca, con decreto, riconoscere come idonee, ai fini del presente articolo, altre lauree specificando gli insegnamenti essenziali ai fini della formazione. In tutti i casi gli informatori scientifici devono ricevere una formazione adeguata da parte delle imprese da cui dipendono, così da risultare in possesso di sufficienti conoscenze scientifiche per fornire informazioni precise e quanto più complete sui medicinali presentati. Le aziende titolari di AIC assicurano il costante aggiornamento della formazione tecnica e scientifica degli informatori scientifici.

3. L'attività degli informatori scientifici è svolta sulla base di un rapporto di lavoro instaurato con un'unica impresa farmaceutica. Con decreto del Ministro della salute, su proposta dell'AIFA, possono essere previste, in ragione delle dimensioni e delle caratteristiche delle imprese, deroghe alle disposizioni previste dal precedente periodo.

4. Ad ogni visita, gli informatori devono consegnare al medico, per ciascun medicinale presentato, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, completo delle informazioni sul prezzo e, se del caso, delle condizioni alle quali il medicinale può essere prescritto con onere a carico del Servizio sanitario nazionale.

5. L'adempimento di cui al comma 4 non è necessario se il medico è in possesso di una pubblicazione che riproduce i testi dei riassunti delle caratteristiche dei prodotti autorizzati dall'AIFA e se, per il medicinale presentato dall'informatore scientifico, il riassunto delle caratteristiche del prodotto non ha subito variazioni rispetto al testo incluso nella pubblicazione predetta.

6. Gli informatori scientifici devono riferire al servizio scientifico di cui all'articolo 126, dal quale essi dipendono, ed al responsabile del servizio di farmacovigilanza di cui al comma 4 dell'articolo 130, tutte le informazioni sugli effetti indesiderati dei medicinali, allegando, ove possibile, copia delle schede di segnalazione utilizzate dal medico ai sensi del titolo IX.

Art. 123.

Concessione o promessa di premi o vantaggi pecuniari o in natura

1. Nel quadro dell'attività di informazione e presentazione dei medicinali svolta presso medici o farmacisti è vietato concedere, offrire o promettere premi, vantaggi pecuniari o in natura, salvo che siano di valore trascurabile e siano comunque collegabili all'attività espletata dal medico e dal farmacista.

2. Il materiale informativo di consultazione scientifica o di lavoro, non specificamente attinente al medicinale, può essere ceduto a titolo gratuito solo alle strutture sanitarie pubbliche.

3. I medici e i farmacisti non possono sollecitare o accettare alcun incentivo vietato a norma del comma 1.

Art. 124.

Convegni o congressi e altri incontri riguardanti i medicinali

1. Ogni impresa farmaceutica in possesso delle autorizzazioni previste dal titolo III o dal titolo IV, ovvero che, in base ad uno specifico accordo con il titolare dell'AIC, provvede all'effettiva commercializzazione di medicinali, che organizza o contribuisce a realizzare, mediante finanziamenti o erogazione di altre utilità anche indiretti, in Italia o all'estero, un congresso, un convegno o una riunione su tematiche comunque attinenti all'impiego di medicinali dalla stessa impresa prodotti o commercializzati, deve trasmettere al competente ufficio dell'AIFA, almeno sessanta giorni prima della data dell'inizio del congresso o incontro, una comunicazione, con firma autenticata, contenente i seguenti elementi:

a) propria denominazione o ragione sociale, codice fiscale e sede;

b) sede e data della manifestazione;

c) destinatari dell'iniziativa;

d) oggetto della tematica trattata, correlazione esistente fra questa e i medicinali di cui l'impresa è titolare, programma e razionale scientifico della manifestazione;

e) qualificazione professionale e scientifica dei relatori;

f) preventivo analitico delle spese; quando l'impresa si limita a fornire un contributo agli organizzatori, devono essere indicati l'entità e le modalità dello stesso, nonché eventuali diritti o facoltà concessi dagli organizzatori come corrispettivo.

2. Quando alla realizzazione di uno stesso congresso, convegno o riunione contribuiscono più imprese farmaceutiche, le comunicazioni di cui al comma 1 devono pervenire congiuntamente, per il tramite degli organizzatori, con un prospetto riepilogativo delle imprese partecipanti. Le comunicazioni inviate in difformità da quanto stabilito dal presente comma sono prive di efficacia.

3. Le manifestazioni di cui ai commi 1 e 2 devono attenersi a criteri di stretta natura tecnica ed essere orientate allo sviluppo delle conoscenze nei settori della chimica, tecnica farmaceutica, biochimica, fisiologia, patologia e clinica e devono realizzarsi nel rispetto di quanto previsto dal presente decreto e dei criteri e delle linee guida stabilite dall'AIFA ai sensi

del comma 2 dell'articolo 119. È vietata la partecipazione di imprese farmaceutiche a convegni o riunioni di carattere sindacale.

4. Nell'ambito delle manifestazioni di cui ai commi 1 e 2, eventuali oneri per spese di viaggio o per ospitalità devono essere limitati agli operatori del settore qualificati e non possono essere estesi ad eventuali accompagnatori. L'ospitalità non può, inoltre, eccedere il periodo di tempo compreso tra le dodici ore precedenti l'inizio del congresso e le dodici ore successive alla conclusione del medesimo, né presentare caratteristiche tali da prevalere sulle finalità tecnico-scientifiche della manifestazione. È consentita ai medici di medicina generale ed ai pediatri di libera scelta la partecipazione a convegni e congressi con accreditamento ECM di tipo educazionale su temi pertinenti, previa segnalazione alla struttura sanitaria di competenza. Presso tale struttura è depositato un registro con i dati relativi alle partecipazioni alle manifestazioni in questione; tali dati devono essere accessibili alle Regioni e all'AIFA.

5. L'impresa farmaceutica può realizzare o contribuire a realizzare il congresso, il convegno o la riunione se, entro quarantacinque giorni dalla comunicazione di cui al comma 1, l'AIFA comunica il proprio parere favorevole, sentita la Regione dove ha sede l'evento. L'impresa farmaceutica o, nell'ipotesi disciplinata dal comma 2, gli organizzatori dell'evento, devono inviare all'AIFA il consuntivo analitico delle spese.

6. Per le manifestazioni che si svolgono all'estero e per quelle che comportano, per l'impresa farmaceutica, un onere superiore a 25.822,85 euro, l'impresa stessa deve ottenere espressa autorizzazione dall'AIFA, che adotta le proprie determinazioni entro quarantacinque giorni dalla comunicazione di cui al comma 1, corredata dell'attestazione del pagamento della tariffa di cui all'articolo 158, comma 8, lettera *b)*. Alle manifestazioni predette si applica il disposto del secondo periodo del comma 5.

7. In ogni caso, in seno al congresso o al convegno, o collateralmente allo stesso, non può essere effettuata alcuna forma di distribuzione o esposizione di campioni di medicinali o di materiale illustrativo di medicinali, ad eccezione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, degli atti congressuali e di lavori scientifici, purché integrali e regolarmente depositati presso l'AIFA ai sensi dell'articolo 120, comma 1. Limitatamente ai congressi internazionali, è consentita la divulgazione, nelle lingue originali, di materiale informativo conforme alle AIC del medicinale rilasciate in altri Paesi, purché medici provenienti da questi ultimi risultino presenti alla manifestazione.

8. Le disposizioni del presente articolo si applicano ai congressi, convegni e riunioni di farmacisti su tematiche comunque attinenti ai medicinali.

9. Le imprese farmaceutiche di cui al comma 1 che organizzano o contribuiscono a realizzare mediante finanziamenti anche indiretti, in Italia o all'estero un congresso, un convegno o una riunione su tematiche che non attengono a medicinali dalle stesse prodotti o commercializzati non sono soggette alle disposizioni del presente articolo, fermo restando, per esse il divieto di svolgere in occasione delle manifestazioni, qualsiasi pubblicità presso gli operatori sanitari dei propri medicinali.

10. Se le manifestazioni di cui al presente articolo sono effettuate in violazione delle disposizioni del presente decreto e dei criteri e delle direttive stabilite dall'AIFA, l'Agenzia medesima può vietare lo svolgimento della manifestazione.

Art. 125.

Campioni gratuiti

1. I campioni gratuiti di un medicinale per uso umano possono essere rimessi solo ai medici autorizzati a prescriverlo e devono essere consegnati soltanto per il tramite di informatori scientifici. I medici devono assicurare la conservazione secondo le istruzioni indicate sulla confezione o sul foglio illustrativo.

2. I campioni non possono essere consegnati senza una richiesta scritta, recante data, timbro e firma del destinatario.

3. Gli informatori scientifici possono consegnare a ciascun sanitario due campioni a visita per ogni dosaggio o forma farmaceutica di un medicinale esclusivamente nei diciotto mesi successivi alla data di prima commercializzazione del prodotto ed entro il limite massimo di otto campioni annui per ogni dosaggio o forma.

4. Fermo restando il disposto del comma 2, gli informatori scientifici possono inoltre consegnare al medico non più di quattro campioni a visita, entro il limite massimo di dieci campioni annui, scelti nell'ambito del listino aziendale dei medicinali in commercio da più di diciotto mesi.

5. I limiti quantitativi dei commi 3 e 4 si applicano anche ai medicinali vendibili al pubblico in farmacia non dispensati con onere a carico del Servizio sanitario nazionale.

6. Ogni campione deve essere graficamente identico alla confezione più piccola messa in commercio. Il suo contenuto può essere inferiore, in numero di unità posologiche o in volume, a quello della confezione in commercio, purché risulti terapeuticamente idoneo; la non corrispondenza del contenuto e, eventualmente, del confezionamento primario alla confezione autorizzata deve essere espressamente richiamata in etichetta.

7. Unitamente ai campioni deve essere sempre consegnato il riassunto delle caratteristiche del prodotto, tranne che nell'ipotesi prevista dal comma 5 dell'articolo 122.

8. Tranne che nel caso di evidenti difficoltà tecniche, sull'imballaggio esterno, sul confezionamento primario e, se del caso, sul bollino autoadesivo utilizzato per la dispensazione del medicinale con onere a carico del Ser-

vizio sanitario nazionale, deve essere riportata in modo indelebile l'indicazione «campione gratuito - vietata la vendita» o altra analoga espressione.

9. Non può essere fornito alcun campione dei medicinali disciplinati dal testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309.

10. Le imprese farmaceutiche sono tenute a curare che le condizioni di conservazione eventualmente riportate sull'imballaggio esterno o sul confezionamento primario del medicinale siano rispettate fino alla consegna del campione al medico. In particolare le imprese dovranno fornire ai propri informatori scientifici tutte le informazioni necessarie relative alle modalità di corretta conservazione e distribuzione dei medicinali previste dalla normativa vigente, dotare gli stessi degli appositi strumenti di stivaggio dei campioni gratuiti per il loro trasporto. Agli informatori scientifici devono essere consegnati campioni gratuiti in quantità proporzionale al numero di visite previste per un determinato periodo, di massima ogni quindici giorni.

11. La consegna di campioni al medico ospedaliero è soggetta alle disposizioni del presente articolo.

12. Le imprese farmaceutiche sono tenute a ritirare dagli informatori scientifici ogni richiesta medica di cui al comma 2 e conservare, per diciotto mesi, documentazione idonea a comprovare che la consegna di campioni è avvenuta nel rispetto delle disposizioni del presente decreto.

13. Il Ministro della salute, su proposta dell'AIFA, tenuto conto dell'andamento dei consumi dei medicinali, può, con decreto, ridurre il numero dei campioni che possono essere consegnati dagli informatori scientifici ai sensi del presente articolo o prevedere specifiche ulteriori limitazioni per determinate categorie di medicinali.

Art. 126.

Servizio scientifico

1. Ogni impresa titolare dell'AIC di medicinali deve essere dotata di un servizio scientifico incaricato dell'informazione sui medicinali che immette sul mercato. Il servizio è diretto da un laureato in possesso del diploma di laurea in medicina e chirurgia o in farmacia o in chimica e tecnologia farmaceutiche ai sensi della legge 19 novembre 1990, n. 341, o in possesso di laurea specialistica o magistrale appartenente alle classi di laurea specialistica o magistrale cui fanno riferimento i settori scientifico-disciplinari dei diplomi di laurea sopra indicati, medicina e chirurgia, farmacia, chimica e tecnologia farmaceutiche. Il Servizio scientifico deve essere indipendente dal Servizio marketing dell'impresa farmaceutica.

2. Per i medicinali il cui titolare di AIC ha sede all'estero, l'adempimento previsto dal comma 1 deve essere soddisfatto dall'impresa che rappresenta in Italia il titolare dell'autorizzazione o che, comunque, provvede alla importazione e distribuzione dei medicinali.

3. Il titolare dell'AIC e i soggetti previsti dal comma 2:

a) si assicurano che la pubblicità farmaceutica della propria impresa è conforme alle prescrizioni del presente decreto;

b) verificano che gli informatori scientifici alle proprie dipendenze sono in possesso di una formazione adeguata e rispettino gli obblighi imposti dal presente decreto;

c) forniscono all'AIFA l'informazione e l'assistenza eventualmente richiesta per l'esercizio delle competenze della stessa;

d) curano che i provvedimenti adottati dal Ministero della salute e dall'AIFA ai sensi del presente decreto sono rispettati immediatamente e integralmente.

4. Gli adempimenti indicati nei commi 1 e 3 devono essere soddisfatti sia dal titolare dell'AIC, sia da chi provvede all'effettiva commercializzazione del medicinale, nel rispetto delle condizioni previste dal comma 5 dell'articolo 119.

Art. 127.

Pubblicità presso gli operatori sanitari svolta irregolarmente

1. In caso di pubblicità irregolare svolta presso gli operatori sanitari, l'AIFA adotta, se del caso, i provvedimenti indicati all'articolo 118, comma 13.

Art. 128.

Disposizioni particolari per la pubblicità sui medicinali omeopatici

1. La pubblicità dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 16, comma 1, è soggetta alle disposizioni del presente titolo, ad eccezione dell'articolo 114, comma 1; tuttavia, nella pubblicità di tali medicinali possono essere utilizzate soltanto le informazioni di cui all'articolo 85.

2. È vietata qualsiasi forma di pubblicità al pubblico dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 20, comma 1.

Titolo IX

FARMACOVIGILANZA

Art. 129.

Sistema nazionale di farmacovigilanza

1. Il sistema nazionale di farmacovigilanza fa capo all'AIFA.

2. L'AIFA conformemente alle modalità concordate a livello comunitario e definite dall'EMEA:

a) raccoglie e valuta informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali con particolare riguardo alle

reazioni avverse, all'uso improprio, nonché all'abuso degli stessi tenendo conto anche dei dati relativi ai consumi dei medesimi;

b) promuove il processo di informatizzazione di tutti i flussi di dati necessari alla farmacovigilanza gestendo e coordinando, in particolare, la rete telematica nazionale di farmacovigilanza, che collega le strutture sanitarie, le regioni e le aziende farmaceutiche; collabora altresì con l'EMEA, con i competenti organismi degli Stati membri della Comunità europea e con la Commissione europea alla costituzione ed alla gestione di una rete informatizzata europea per agevolare lo scambio delle informazioni inerenti alla farmacovigilanza dei medicinali commercializzati nella Comunità europea per consentire a tutte le autorità competenti di condividere le informazioni simultaneamente;

c) promuove e coordina, anche in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità, studi e ricerche di farmacoutilizzazione, farmacovigilanza attiva e farmacoepidemiologia;

d) adotta, coadiuvata dalle regioni, iniziative atte a promuovere le segnalazioni spontanee da parte degli operatori sanitari;

e) promuove iniziative idonee per la corretta comunicazione delle informazioni relative alla farmacovigilanza ai cittadini ed agli operatori sanitari;

f) provvede, avvalendosi della Commissione tecnico scientifica e in collaborazione con il Consiglio superiore di sanità, a predisporre la relazione annuale al Parlamento sulla farmacovigilanza.

3. Le regioni, singolarmente o di intesa fra loro, collaborano con l'AIFA nell'attività di farmacovigilanza, fornendo elementi di conoscenza e valutazione ad integrazione dei dati che pervengono all'AIFA ai sensi dell'articolo 131. Le regioni provvedono, nell'ambito delle proprie competenze, alla diffusione delle informazioni al personale sanitario ed alla formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza. Le regioni collaborano inoltre a fornire i dati sui consumi dei medicinali mediante programmi di monitoraggio sulle prescrizioni dei medicinali a livello regionale. Le regioni si possono avvalere per la loro attività anche di appositi Centri di farmacovigilanza.

4. L'AIFA organizza, con la partecipazione dell'Istituto superiore di sanità, riunioni periodiche con i responsabili di farmacovigilanza presso le regioni per concordare le modalità operative relative alla gestione della farmacovigilanza.

5. Su proposta dell'AIFA, sentito l'Istituto superiore di sanità, con decreto del Ministro della salute, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, possono essere elaborate ulteriori, specifiche linee guida sulla farmacovigilanza, rivolte agli operatori del settore, e comunque conformi alle linee guida comunitarie.

Art. 130.

Disposizioni concernenti il titolare dell'AIC

1. Il titolare dell'AIC è tenuto a registrare in modo dettagliato tutte le sospette reazioni avverse da medicinali osservate in Italia, nell'Unione europea o in un Paese terzo. Il titolare dell'AIC è tenuto, altresì, a registrare e a notificare con la massima urgenza, e comunque entro quindici giorni da quando ne ha avuto notizia, qualunque sospetta reazione avversa grave da medicinali verificatasi in Italia e segnalatagli da personale sanitario, alla struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore e, ove non fosse possibile identificare tale struttura, all'AIFA. Il titolare dell'AIC è tenuto, altresì, a notificare all'AIFA con la massima urgenza, e comunque entro quindici giorni da quando ne ha avuto notizia, qualunque altra sospetta reazione avversa grave da medicinali di cui è venuto a conoscenza.

2. Il titolare dell'AIC provvede a che tutte le sospette reazioni avverse gravi ed inattese e la presunta trasmissione di agenti infettanti attraverso un medicinale verificatesi nel territorio di un Paese terzo e segnalate da personale sanitario, siano con la massima urgenza e comunque entro quindici giorni solari da quando ne ha avuto notizia, notificate all'AIFA secondo le modalità previste dalle linee guida di cui al comma 2 dell'articolo 129.

3. Per i medicinali ai quali sono state applicate le procedure di mutuo riconoscimento e decentrata e per i quali l'Italia è il Paese membro di riferimento, il titolare dell'AIC provvede inoltre a segnalare all'AIFA, secondo le modalità ed i tempi stabiliti in accordo con essa, qualunque sospetta reazione avversa grave verificatasi nella Comunità europea. All'AIFA competono l'analisi e il controllo di tali reazioni avverse.

4. Il titolare dell'AIC di medicinali deve disporre, a titolo stabile e continuativo, di un responsabile del servizio di farmacovigilanza, in possesso, fatte salve le situazioni regolarmente in atto alla data di entrata in vigore del presente decreto, della laurea in medicina e chirurgia o in farmacia, o in chimica e tecnologia farmaceutiche, ai sensi della legge 19 novembre 1990, n. 341, o rispettive lauree specialistiche di cui al citato decreto ministeriale 3 novembre 1999, n. 509, o lauree magistrali di cui al citato decreto ministeriale 22 ottobre 2004, n. 270. Sono altresì ritenuti validi i diplomi di laurea di cui alla legge 19 novembre 1990, n. 341, la laurea specialistica e la laurea magistrale in scienze biologiche o in chimica ad indirizzo organico-biologico purché il piano di studi abbia compreso almeno un esame annuale di farmacologia o 12 crediti formativi nel relativo settore scientifico-disciplinare. Il responsabile del servizio di farmacovigilanza deve essere persona diversa dal responsabile del servizio scientifico previsto dall'articolo 111 del presente decreto, e deve essere posto in condizione di usufruire di tutti i dati di tale servizio. Le competenze del responsabile si esten-

dono a tutti i medicinali della cui AIC è titolare l'azienda da cui egli dipende, anche se commercializzati da altre aziende.

5. Fatte salve eventuali altre prescrizioni che condizionano il rilascio dell'autorizzazione, è fatto obbligo al titolare dell'AIC di presentare alle autorità competenti le informazioni sulle sospette reazioni avverse in forma di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR). Tali rapporti periodici sono inviati all'AIFA almeno ogni sei mesi a partire dal rilascio dell'autorizzazione e fino al momento dell'immissione in commercio. I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono altresì presentati immediatamente su richiesta ovvero almeno ogni sei mesi nei primi due anni successivi alla prima immissione in commercio e quindi una volta all'anno per i due anni seguenti. Successivamente, i rapporti sono presentati ogni tre anni, oppure immediatamente su richiesta. I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza devono includere una valutazione scientifica del rapporto rischio/ beneficio del medicinale.

6. Dopo il rilascio dell'AIC il titolare può chiedere una modifica dei tempi specificati nel presente articolo, presentando una domanda di variazione, ai sensi del regolamento (CE) n. 1084/2003.

7. I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza - PSUR - sono presentati secondo la scadenza prevista, in base a modalità operative stabilite dall'AIFA.

8. Conformemente alle linee guida, i titolari dell'AIC utilizzano la terminologia medica concordata a livello internazionale per le segnalazioni di reazioni avverse.

9. Il titolare dell'AIC non può comunicare al pubblico informazioni su problemi di farmacovigilanza relativamente al suo medicinale autorizzato senza preventivamente o contestualmente darne notifica alle autorità competenti. Il titolare dell'AIC assicura comunque che tali informazioni siano presentate in modo obiettivo e non fuorviante.

10. È fatto obbligo al titolare dell'AIC di diffondere ai medici prescrittori le note informative e gli aggiornamenti sulla sicurezza dei medicinali, secondo indicazioni, tempi e modalità stabilite dall'AIFA, ogni qualvolta emergono nuove informazioni relative al profilo di tollerabilità del medicinale.

11. Le aziende titolari di AIC di medicinali sono tenute a trasmettere trimestralmente per via informatica i dati di vendita dei medicinali. Fino a quando l'AIFA indicherà con apposito provvedimento la procedura prevista per tale trasmissione si applica, a tal fine, il decreto dirigenziale 24 maggio 2002, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 132 del 7 giugno 2002.

12. L'obbligo previsto al comma 11 è esteso alle aziende responsabili della commercializzazione dei medicinali.

Art. 131.

Responsabile del servizio di farmacovigilanza

1. Il responsabile del servizio di farmacovigilanza di cui al comma 4 dell'articolo 130, risiede in un Paese membro della Comunità europea; egli assicura:

a) l'istituzione ed il funzionamento di un sistema atto a garantire che le informazioni su tutte le presunte reazioni avverse comunicate al personale dell'azienda ed agli informatori medico-scientifici, sono raccolte, ordinate e accessibili in un unico luogo;

b) che tutte le informazioni relative alla sicurezza dei medicinali, successive all'atto dell'autorizzazione, siano portate rapidamente a conoscenza del personale sanitario anche tramite i contatti del servizio di informazione scientifica della propria azienda;

c) l'elaborazione dei rapporti di cui al comma 5 dell'articolo 130, da sottoporre alle autorità competenti secondo le modalità stabilite dall'AIFA, che tiene conto delle indicazioni dei competenti organismi internazionali e comunitari;

d) la trasmissione alla struttura sanitaria di pertinenza delle segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi o inattese avvenute sul territorio nazionale ricevute direttamente dal segnalatore e non tramite la rete nazionale di farmacovigilanza;

e) la trasmissione, in maniera rapida ed esauriente, ad ogni richiesta dell'AIFA, di informazioni supplementari ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi di un medicinale, comprese le informazioni riguardanti i volumi di vendita o di prescrizione dello stesso;

f) la presentazione all'AIFA di qualunque altra informazione rilevante ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi relativi ad un medicinale, incluse le appropriate informazioni su studi di sicurezza post-autorizzativi.

Art. 132.

Obblighi a carico delle strutture e degli operatori sanitari e successivi adempimenti dell'AIFA

1. Le aziende sanitarie locali, le aziende ospedaliere, gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici e privati, i policlinici universitari pubblici e privati e le altre analoghe strutture sanitarie, devono nominare un responsabile di farmacovigilanza della struttura, che provvede a registrarsi alla rete nazionale di farmacovigilanza al fine dell'abilitazione necessaria per la gestione delle segnalazioni. Il responsabile di farmacovigilanza della struttura deve avere i requisiti di cui al comma 4 dell'articolo 130. Le strutture sanitarie private, diverse da quelle richiamate nel primo periodo, al fine di assolvere ai compiti di farmacovigilanza, fanno riferimento al responsabile di farmacovigilanza della azienda sanitaria locale competente per territorio.

2. I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare tutte le sospette reazioni avverse gravi o inat-

tese di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività. Vanno comunque segnalate tutte le sospette reazioni avverse osservate, gravi, non gravi, attese ed inattese da tutti i vaccini e dai medicinali posti sotto monitoraggio intensivo ed inclusi in elenchi pubblicati periodicamente dall'AIFA.

3. Alle segnalazioni di reazioni avverse verificatesi in corso di sperimentazione clinica, si applicano le disposizioni del decreto legislativo del 24 giugno 2003, n. 211.

4. I medici e gli altri operatori sanitari devono trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza. I medici e gli altri operatori sanitari operanti in strutture sanitarie private devono trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al responsabile di farmacovigilanza della ASL competente per territorio, direttamente o, qualora prevista, tramite la Direzione sanitaria. I responsabili di farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento della segnalazione, entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa, nella banca dati della rete di farmacovigilanza nazionale e alla verifica dell'effettivo inoltro del messaggio, relativo all'inserimento, alla regione ed alla azienda farmaceutica interessata. In caso di impossibilità di trasmissione del messaggio, le strutture sanitarie invieranno ai destinatari, che non è stato possibile raggiungere per via telematica, copia della segnalazione riportante il codice numerico rilasciato dal sistema. I responsabili di farmacovigilanza agevolano la ricerca attiva da parte dei responsabili del servizio di farmacovigilanza delle aziende farmaceutiche di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni.

5. Le schede originali di segnalazione saranno conservate presso la struttura sanitaria che le ha ricevute ed inoltrate in copia all'AIFA, alla regione di appartenenza o al Centro di farmacovigilanza individuato dalla regione ove dagli stessi richiesto.

6. Gli aggiornamenti delle sospette reazioni avverse possono essere richiesti al segnalatore dal responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o da un suo delegato, o da personale dell'AIFA, in tutti i casi in cui ciò è ritenuto necessario. Gli aggiornamenti devono comunque essere richiesti in caso di reazioni avverse gravi, salvo che la segnalazione originaria non sia già completa di informazioni aggiornate o non ulteriormente aggiornabile. Il richiedente provvede ad inserire in rete i dati acquisiti aggiornando la scheda inserita. Il responsabile di farmacovigilanza è comunque tenuto ad acquisire dal segnalatore una relazione clinica dettagliata, da trasmettere all'AIFA entro quindici giorni solari, per tutti i casi di reazioni avverse ad esito fatale.

7. Eventuali integrazioni alle modalità operative circa la gestione e l'aggiornamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, di cui ai commi 4, 5 e 6, potranno essere incluse nelle linee guida di cui al comma 5 dell'articolo.

8. L'AIFA provvede affinché tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi da medicinali verificatesi sul territorio nazionale e le informazioni successivamente acquisite a tal riguardo siano immediatamente messe a disposizione del titolare dell'AIC e comunque entro quindici giorni solari dalla data di ricevimento della comunicazione.

9. L'AIFA provvede affinché tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi da medicinali verificatesi nel territorio nazionale siano messe a disposizione dell'EMEA e degli altri Stati membri della Comunità europea entro quindici giorni solari dalla data di ricevimento della loro comunicazione. L'AIFA dà, altresì, tempestiva notizia al pubblico, mediante il sito internet, del contenuto di tali segnalazioni.

Art. 133.

Sospensione, revoca o modifica di una AIC per ragioni di farmacovigilanza

1. Se, a seguito della valutazione dei dati di farmacovigilanza, l'AIFA ritiene necessario sospendere, revocare o modificare una AIC conformemente alle linee guida di cui all'articolo 106, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE, ne informa immediatamente l'EMEA, gli altri Stati membri della Comunità europea e il titolare dell'AIC.

2. Quando è necessaria un'azione urgente per tutelare la salute pubblica, l'AIFA può sospendere l'AIC di un medicinale, a condizione che ne informi l'EMEA, la Commissione europea e gli altri Stati membri della Comunità europea entro il primo giorno lavorativo seguente.

3. L'AIFA revoca o modifica, se del caso, il proprio provvedimento nel rispetto di quanto deciso dalla Commissione europea ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE.

4. L'AIFA porta a conoscenza del pubblico, con i mezzi più opportuni, le decisioni assunte ai sensi del presente articolo.

Art. 134.

Accertamenti sull'osservanza delle norme di farmacovigilanza

1. L'AIFA assicura l'osservanza delle disposizioni del presente titolo ispezionando i locali, le registrazioni e i documenti dei titolari di AIC relativamente alle attività di cui al presente titolo.

2. A conclusione di ogni ispezione, è redatta una relazione sull'osservanza delle disposizioni di cui al presente titolo.

3. Alle ispezioni previste dal presente articolo, si applica quanto disposto dai commi 13 e 14 dell'articolo 53.

TITOLO X

DISPOSIZIONI SPECIALI SUI MEDICINALI DERIVATI DAL SANGUE O DAL PLASMA UMANI E SUI MEDICINALI IMMUNOLOGICI

Art. 135.

Raccolta e controllo del sangue e del plasma umani

1. Alla raccolta e al controllo del sangue e del plasma umani si applicano le disposizioni del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, di recepimento della direttiva 2002/98/CE del 27 gennaio 2003, che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti e che modifica la direttiva 2001/83/CE.

2. I provvedimenti attuativi del citato decreto legislativo n. 191 del 2005 devono prevedere, per la raccolta e il controllo del sangue umano e dei suoi componenti destinati alla produzione di emoderivati, requisiti e criteri equivalenti a quelli previsti per il sangue e gli emocomponenti destinati alla trasfusione; la valutazione di tale equivalenza deve, peraltro, tener conto delle garanzie che possono essere ottenute attraverso i processi di produzione degli emoderivati.

Art. 136.

Autosufficienza comunitaria in materia di sangue e plasma umani

1. Il Ministero della salute e l'AIFA prendono tutti i provvedimenti necessari per raggiungere l'autosufficienza della Comunità europea in materia di sangue e di plasma umani. A questo fine incoraggiano le donazioni, volontarie e non remunerate, di sangue o suoi componenti e prendono tutti i provvedimenti necessari per lo sviluppo della produzione e dell'utilizzazione dei prodotti derivati dal sangue o dal plasma umani provenienti da donazioni volontarie e non remunerate. I provvedimenti presi sono notificati alla Commissione europea.

Art. 137.

Resoconti dei controlli di analisi

1. L'AIFA può esigere dai produttori di medicinali immunologici o di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani la trasmissione di copia di tutti i resoconti di controllo sottoscritti dalla persona qualificata, conformemente all'articolo 52, comma 8.

Art. 138.

Controllo di stato dei medicinali immunologici

1. Prima della loro distribuzione, sono sottoposti a controllo di stato, lotto per lotto:

a) i vaccini vivi;

b) i medicinali immunologici utilizzati per l'immunizzazione attiva dei bambini o di altri gruppi a rischio;

c) i medicinali immunologici utilizzati in programmi di immunizzazione attiva collettiva;

d) limitatamente ad un periodo transitorio, di norma stabilito nell'AIC, i medicinali immunologici nuovi o preparati con l'ausilio di tecniche nuove o modificate, ovvero che presentano carattere innovativo per il produttore.

2. Con decreto del Ministro della salute, sentiti l'Istituto superiore di sanità ed il Consiglio superiore di sanità, entro sei mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto, sono dettate prescrizioni e procedure tecniche per l'esecuzione dei controlli previsti dal comma 1, che, effettuati dall'Istituto superiore di sanità, devono essere completati entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.

3. Con le modalità indicate nel comma 2:

a) possono essere sottoposti a controllo di stato, tenuto conto delle direttive della Comunità europea, medicinali immunologici diversi da quelli indicati nel comma 1 quando lo richiedano particolari esigenze di tutela della salute pubblica;

b) può essere stabilito che, per determinati prodotti, il controllo di stato è effettuato, anziché su campioni dei medicinali, sulla documentazione relativa ai controlli eseguiti dal produttore;

c) possono essere esentati dal controllo di stato medicinali immunologici che offrono sufficienti garanzie di sicurezza e uniformità.

4. Il controllo di stato non è richiesto quando il lotto è stato già sottoposto ad analogo controllo da parte dell'autorità sanitaria di altro Stato membro della Comunità europea o di uno Stato con il quale esistono accordi bilaterali.

Art. 139.

Controllo di stato dei medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani

1. Il Ministro della salute, sentiti l'Istituto superiore di sanità e il Consiglio superiore di sanità, può sottoporre a controllo di stato, anche limitatamente a singole tipologie, i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, allo stato sfuso o già pronti per l'uso; con la stessa procedura sono dettate prescrizioni e modalità per l'effettuazione di tale controllo, che deve essere completato entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.

Art. 140.

Eliminazione di virus patogeni suscettibili di trasmissione con i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani

1. Ai fini del rilascio dell'AIC di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, il produttore deve dimostrare che i processi di produzione e di purificazione adottati, opportunamente convalidati, consentono di ottenere costantemente lotti omogenei, nonché di garantire, per quanto consentito dagli sviluppi della tecnica, l'assenza di contaminanti virali, specifici, nonché di patogeni suscettibili di essere trasmessi; la documentazione sui processi di produzione e purificazione, unitamente alla documentazione di convalida, deve essere sottoposta all'AIFA, che acquisisce al riguardo il giudizio tecnico dell'Istituto superiore di sanità.

TITOLO XI

VIGILANZA E SANZIONI

Art. 141.

Sospensione, revoca e modifica d'ufficio di una AIC

1. L'AIC di un medicinale, rilasciata dall'AIFA, può essere revocata.

2. La revoca, che comporta il definitivo ritiro dal commercio del medicinale, è disposta quando, a motivato giudizio dell'AIFA:

a) il medicinale è nocivo nelle normali condizioni di impiego;

b) il medicinale non permette di ottenere l'effetto terapeutico o l'effetto per il quale è stato autorizzato;

c) il rapporto rischio/beneficio non è favorevole nelle normali condizioni d'impiego;

d) il medicinale non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.

3. L'autorizzazione può essere revocata anche nel caso in cui si riscontra che le informazioni presenti nel fascicolo a norma dell'articolo 8 o degli articoli 10, 11, 12, 13 e 14 sono errate o non sono state modificate a norma dell'articolo 33, o quando non sono stati eseguiti i controlli sul prodotto finito, o sui componenti e sui prodotti intermedi della produzione, in base ai metodi adottati per l'AIC, nonché nei casi in cui le sperimentazioni presentate a supporto della richiesta di AIC siano state condotte senza rispettare i principi e le linee guida delle norme di buona pratica clinica fissati dalla normativa comunitaria.

4. La revoca è disposta previa contestazione dei fatti al titolare dell'AIC, il quale ha facoltà di presentare le proprie osservazioni, per iscritto o in sede di apposita audizione, entro quindici giorni dalla contestazione stessa. Il provvedimento è adottato dall'AIFA. Contro il provvedimento di revoca adottato dall'AIFA può essere proposta opposizione sulla quale l'AIFA decide, sentito il Consiglio superiore di sanità.

5. Se, nei casi previsti dal comma 2, è opportuno acquisire ulteriori elementi sulle caratteristiche del medicinale, l'AIFA sospende l'autorizzazione. La sospensione è disposta in caso di lievi irregolarità di cui al comma 2, sanabili in un congruo periodo di tempo. La sospensione comporta, comunque, il divieto di vendita per tutto il tempo della sua durata.

6. In luogo della revoca o della sospensione, l'AIFA provvede, nei casi previsti dal comma 2, a modificare l'AIC.

7. Con il provvedimento di modifica dell'AIC di cui al comma 6, l'AIFA stabilisce il termine entro il quale devono essere ritirate dal commercio le confezioni non modificate.

Art. 142.

Divieto di vendita e di utilizzazione ritiro dal commercio e sequestro del medicinale

1. L'AIFA vieta la vendita e la utilizzazione del medicinale e dispone il ritiro dal commercio dello stesso, anche limitatamente a singoli lotti, se a giudizio motivato della stessa, ricorre una delle condizioni di cui al comma 2 dell'articolo 141 ovvero risulta che non sono stati effettuati i controlli sul prodotto finito, o sui componenti e sui prodotti intermedi della produzione, o che non sono stati osservati gli obblighi e le condizioni imposti all'atto del rilascio dell'autorizzazione alla produzione o successivamente, o il medicinale presenta difetti di qualità potenzialmente pericolosi per la salute pubblica.

2. L'AIFA può disporre altresì il sequestro del medicinale, anche limitatamente a singoli lotti, quando sussistono elementi per ritenere che solo la sottrazione della materiale disponibilità del medicinale può assicurare una efficace tutela della salute pubblica.

3. Le disposizioni di cui ai commi 1 e 2 si estendono, per quanto applicabili, anche alle materie prime farmacologicamente attive.

Art. 143.

Prescrizioni di carattere generale relative ai medicinali

1. L'AIFA può stabilire, nel rispetto delle direttive e raccomandazioni della Comunità europea, condizioni e prescrizioni di carattere generale relative a tutti i medicinali o a particolari gruppi di essi, ivi comprese disposizioni sull'etichettatura e sul confezionamento dei medicinali e sulle modalità di prescrizione e di impiego.

Art. 144.

Provvedimenti dell'autorità amministrativa in caso di irregolarità nel commercio dei medicinali

1. In caso di vendita di un medicinale per il quale l'AIC non è stata rilasciata o confermata ovvero è stata sospesa o revocata, o di un medicinale avente una composizione dichiarata diversa da quella autorizzata, l'AIFA ne dispone l'immediato ritiro dal commercio e può, ove sussiste responsabilità anche del produttore, provvedere alla immediata chiusura, parziale o totale, dello stabilimento in cui risulta prodotto il medicinale. L'ordine di ritiro dal commercio è facoltativo se la modifica di composizione non appare rilevante sotto il profilo sanitario.

2. L'AIFA può altresì disporre il sequestro del medicinale quando sussistono elementi per ritenere che solo la sottrazione della materiale disponibilità del medicinale può assicurare una efficace tutela della salute pubblica.

3. Nelle ipotesi di cui al comma 1, l'autorità amministrativa competente ai sensi della legislazione regionale, può ordinare la chiusura, per un periodo di tempo da quindici a trenta giorni, della farmacia presso la quale i medicinali sono stati posti in vendita o detenuti per la vendita, nonostante il divieto imposto dall'AIFA.

4. Se successivamente si ripetono, almeno due volte, presso la stessa farmacia i fatti previsti dal comma 1, l'autorità amministrativa competente dispone la decadenza dell'esercizio.

Art. 145.

Pubblicazione e notificazione dei provvedimenti

1. I provvedimenti di revoca, ivi compresa la revoca su rinuncia ai sensi dell'articolo 38, comma 9, di sospensione o di modifica d'ufficio, nonché il divieto di vendita e di utilizzazione di cui all'articolo 142, sono pubblicati per estratto o mediante comunicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana entro tre giorni dall'emanazione. Gli stessi provvedimenti, sono notificati ai titolari delle autorizzazioni.

Art. 146.

Sospensione e revoca dell'autorizzazione alla produzione

1. L'AIFA sospende o revoca l'autorizzazione alla produzione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste quando è venuta meno l'osservanza di una delle condizioni previste dall'articolo 50, commi 1 e 2.

2. L'AIFA, fatto comunque salvo quanto previsto dall'articolo 142, nel caso in cui non sono stati osservati gli obblighi degli articoli 50, 51 e 52, comma 8, ovvero nei casi in cui non sono stati osservati gli obblighi e le condizioni imposti dall'AIFA all'atto del rilascio dell'autorizzazione o successivamente o non sono stati rispettati i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione dei medicinali fissati dalla normativa comunitaria, o infine nel caso in cui il titolare dell'AIC e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione alla produzione non forniscono la prova dell'avvenuta esecuzione dei controlli effettuati sul medicinale e/o sui componenti, nonché sui prodotti intermedi della produzione, in base ai metodi adottati per l'AIC, può sospendere la produzione o l'importazione di medicinali provenienti da paesi terzi o sospendere o revocare l'autorizzazione alla produzione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste.

3. Tranne che nei casi di assoluta urgenza, i provvedimenti di sospensione e di revoca dell'autorizzazione prevista dall'articolo 50 sono emanati previa contestazione dei fatti al titolare, che ha facoltà di presentare entro quindici giorni le proprie osservazioni; i provvedimenti stessi sono notificati ai titolari delle autorizzazioni e pubblicati per estratto nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

4. L'AIFA può provvedere alla chiusura dell'officina in via definitiva o per la durata della sospensione dell'autorizzazione.

5. I titolari delle autorizzazioni alla produzione hanno l'obbligo di comunicare all'AIFA la temporanea o definitiva chiusura del sito produttivo.

Art. 147.

Sanzioni penali

1. Il titolare o il legale rappresentante dell'impresa che inizia l'attività di produzione di medicinali o materie prime farmacologicamente attive senza munirsi dell'autorizzazione di cui all'articolo 50, ovvero la prosegue malgrado la revoca o la sospensione dell'autorizzazione stessa, è punito con l'arresto da sei mesi ad un anno e con l'ammenda da euro diecimila a euro centomila. Le medesime pene si applicano, altresì, a chi importa medicinali o materie prime farmacologicamente attive in assenza dell'autorizzazione prevista dall'articolo 55 ovvero non effettua o non fa effettuare sui medicinali i controlli di qualità di cui all'articolo 52, comma 8, lettera *b)*. Tali pene si applicano anche a chi prosegue l'attività autorizzata pur essendo intervenuta la mancanza della persona qualificata di cui all'articolo 50, comma 2, lettera *c)*, o la sopravvenuta inidoneità delle attrezzature essenziali a produrre e controllare medicinali alle condizioni e con i requisiti autorizzati.

2. Salvo che il fatto non costituisca reato, chiunque mette in commercio medicinali per i quali l'autorizzazione di cui all'articolo 6 non è stata rilasciata o confermata ovvero è stata sospesa o revocata, o medicinali aventi una composizione dichiarata diversa da quella autorizzata, è punito con l'arresto sino a un anno e con

l'ammenda da duemila euro a diecimila euro. Le pene sono ridotte della metà quando la difformità della composizione dichiarata rispetto a quella autorizzata riguarda esclusivamente gli eccipienti e non ha rilevanza tossicologica.

3. Il farmacista che ha messo in vendita o che detiene per vendere medicinali per i quali l'autorizzazione di cui all'articolo 6 non è stata rilasciata o confermata, o medicinali di cui è stata comunque vietata la vendita, in quanto aventi una composizione dichiarata diversa da quella autorizzata, è punito con l'ammenda da ottocento euro a duemilaquattrocento euro e con la sospensione dall'esercizio professionale fino ad un mese. In caso di recidiva specifica, la pena è dell'arresto da due a otto mesi, dell'ammenda da milleseicento euro a quattromila euro e della sospensione dall'esercizio professionale per un periodo da due a sei mesi. Le pene sono ridotte della metà quando la difformità della composizione dichiarata rispetto a quella autorizzata riguarda esclusivamente gli eccipienti e non ha rilevanza tossicologica.

4. Il titolare o il legale rappresentante dell'impresa che inizia l'attività di distribuzione all'ingrosso di medicinali senza munirsi dell'autorizzazione di cui all'articolo 100, ovvero la prosegue malgrado la revoca o la sospensione dell'autorizzazione stessa, è punito con l'arresto da sei mesi ad un anno e con l'ammenda da diecimila euro a centomila euro. Tali pene si applicano anche a chi prosegue l'attività autorizzata senza disporre della persona responsabile di cui all'articolo 101.

5. Chiunque, in violazione dell'articolo 123, comma 1, concede, offre o promette premi, vantaggi pecuniari o in natura, è punito con l'arresto fino ad un anno e con l'ammenda da quattrocento euro a mille euro. Le stesse pene si applicano al medico e al farmacista che, in violazione dell'articolo 123, comma 3, sollecitano o accettano incentivi vietati. La condanna importa la sospensione dall'esercizio della professione per un periodo di tempo pari alla durata della pena inflitta. In caso di violazione del comma 2 dell'articolo 123, si applica la sanzione dell'ammenda da quattrocento euro a mille euro.

6. Le pene di cui ai commi 2, primo periodo, e 3, primo e secondo periodo, si applicano altresì in caso di violazione dei provvedimenti adottati dall'AIFA ai sensi del comma 1 dell'articolo 142.

7. Il produttore di medicinali o il titolare dell'AIC che immettono in commercio medicinali privi del requisito della sterilità quando prescritto ovvero medicinali di cui al titolo X in cui sono presenti agenti patogeni suscettibili di essere trasmessi, è soggetto alle pene previste dall'articolo 443 del codice penale aumentate di un terzo.

Art. 148.

Sanzioni amministrative

1. Salvo che il fatto costituisca reato, in caso di violazione delle disposizioni di cui all'articolo 34, comma 7, il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale è soggetto alla sanzione amministrativa da euro tremila a euro diciottomila. Alla stessa sanzione amministrativa è soggetto il titolare dell'AIC che apporta una modifica ad un medicinale, o al relativo confezionamento o agli stampati senza l'autorizzazione prevista dall'articolo 35.

2. Salvo che il fatto costituisca reato, il produttore che, a seguito della notifica da parte dell'AIFA della relazione di cui al comma 7 dell'articolo 53, non ottempera alle prescrizioni contenute nel provvedimento di notifica nei tempi in questo stabiliti è soggetto alla sanzione amministrativa da diecimila euro a cinquantamila euro.

3. Salvo che il fatto costituisca reato, in caso di inottemperanza agli obblighi previsti dall'articolo 52, comma 8, la persona qualificata soggiace alla sanzione amministrativa da duecento euro a milleduecento euro. La sanzione è raddoppiata in caso di violazione dell'obbligo di cui alla lettera *e)* del comma citato.

4. Salvo che il fatto costituisca reato, si applica la sanzione amministrativa da diecimila euro a cinquantamila euro al titolare di AIC che non provvede a richiedere le variazioni necessarie ad inserire nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo dei propri medicinali le informazioni di sicurezza di cui all'articolo 34, comma 3.

5. Salvo che il fatto costituisca reato, se un medicinale è posto o mantenuto in commercio con etichettatura o foglio illustrativo difformi da quelli approvati dall'AIFA, ovvero con etichetta o foglio illustrativo non modificati secondo le disposizioni impartite dalla stessa Agenzia, ovvero sia privo del bollino farmaceutico previsto dall'articolo 5-*bis* del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 540, il titolare dell'AIC è soggetto alla sanzione amministrativa da diecimila euro a sessantamila euro.

6. Nell'ipotesi prevista dal comma 5, l'AIFA, con provvedimento motivato, intima al titolare dell'AIC l'adeguamento dell'etichettatura o del foglio illustrativo, stabilendo un termine per l'adempimento. In caso di mancata ottemperanza entro il termine indicato, l'AIFA può sospendere l'AIC del medicinale fino all'adempimento. La sospensione è notificata all'interessato con l'indicazione dei mezzi di ricorso previsti dalla legislazione vigente e del termine entro cui essi possono essere proposti.

7. Salvo che il fatto costituisca reato, il farmacista che vende un medicinale di cui al comma 2 dell'articolo 88 senza presentazione di ricetta medica è soggetto alla sanzione amministrativa da trecento euro a milleotto-

cento euro. Il farmacista che viola il disposto del comma 3 dell'articolo 88 o non appone sulle ricette il timbro attestante la vendita del prodotto soggiace alla sanzione amministrativa da duecento euro a milleduecento euro.

8. Salvo che il fatto costituisca reato, il farmacista che vende un medicinale disciplinato dall'articolo 89 senza presentazione di ricetta medica o su presentazione di ricetta priva di validità è soggetto alla sanzione amministrativa da cinquecento euro a tremila euro. L'autorità amministrativa competente può ordinare la chiusura della farmacia per un periodo di tempo da quindici a trenta giorni.

9. Salvo che il fatto costituisca reato, il medico che prescrive un medicinale di cui al comma 1 dell'articolo 89 senza attenersi alle modalità di cui al comma 4 del medesimo articolo è soggetto alla sanzione amministrativa da trecento euro a milleottocento euro.

10. Salvo che il fatto costituisca reato, il farmacista che vende al pubblico o a una struttura non autorizzata un medicinale disciplinato dall'articolo 92 è soggetto alle sanzioni e alle conseguenze amministrative previste dal comma 11.

11. Salvo che il fatto costituisca reato, il farmacista che vende un medicinale disciplinato dall'articolo 93 senza presentazione di ricetta di un centro medico autorizzato alla prescrizione è soggetto alla sanzione amministrativa da cinquecento euro a tremila euro. L'autorità amministrativa competente può ordinare la chiusura della farmacia per un periodo di tempo da quindici a trenta giorni.

12. Salvo che il fatto costituisca reato, il farmacista che vende al pubblico o a un medico non autorizzato all'impiego un medicinale disciplinato dall'articolo 94 è soggetto alle sanzioni e alle conseguenze amministrative previste dal comma 11.

13. Chiunque viola le disposizioni del titolo VII diverse da quelle previste al comma 4 dell'articolo 147 soggiace alla sanzione amministrativa da tremila euro a diciottomila euro, senza pregiudizio delle sanzioni penali eventualmente applicabili.

14. Chiunque viola il divieto di cui al comma 5 dell'articolo 115 è soggetto alla sanzione amministrativa da diecimila euro a sessantamila euro.

15. Chiunque effettua pubblicità presso il pubblico in violazione delle disposizioni del presente decreto è soggetto alla sanzione amministrativa da duemilaseicento euro a quindicimilaseicento euro.

16. Chiunque viola il disposto del comma 8 dell'articolo 125 soggiace alla sanzione amministrativa da cinquemila euro a trentamila euro. In caso di violazione delle restanti disposizioni dello stesso articolo 125 si applica il disposto dell'articolo 127.

17. Chiunque viola le disposizioni dell'articolo 126 soggiace alla sanzione amministrativa da cinquantamila euro a trecentomila euro.

18. La violazione delle disposizioni del presente decreto sulla pubblicità presso gli operatori sanitari comporta l'applicazione della sanzione amministrativa da duemilaseicento euro a quindicimilaseicento euro.

19. Per i medicinali inclusi nell'elenco dei medicinali che possono essere dispensati a carico del Servizio sanitario nazionale la violazione di cui al comma 18 può comportare, altresì, la sospensione del medicinale dal predetto elenco per un periodo di tempo da dieci giorni a due anni, tenuto conto della gravità del fatto. Il provvedimento di sospensione è adottato previa contestazione del fatto al titolare dell'AIC, il quale può far pervenire controdeduzioni all'AIFA entro quindici giorni dalla contestazione stessa.

20. Il titolare dell'AIC di medicinali che viola gli obblighi previsti dall'articolo 130 è soggetto alla sanzione del pagamento da trentamila euro a centottantamila euro. L'importo della sanzione è incrementato di una quota variabile dallo 0,1 per cento all'1 per cento del fatturato del medicinale per il quale è stata riscontrata la violazione.

21. Il titolare dell'AIC di medicinali che viola gli obblighi previsti dall'articolo 130, è altresì obbligato, in caso di notizie di rilevante interesse per i pazienti, a pubblicare, a proprie spese, per tre giorni consecutivi sui principali quotidiani nazionali rettifiche, concordate con l'AIFA, di informazioni precedentemente diffuse.

22. Il responsabile di farmacovigilanza dell'azienda farmaceutica, che viola gli obblighi dell'articolo 131, è soggetto alla sanzione del pagamento della somma da ventimila euro a centoventimila euro.

23. Chiunque viola l'obbligo previsto dall'articolo 130, comma 12, è soggetto alla sanzione del pagamento della somma da diecimila euro a sessantamila euro.

24. L'inosservanza delle disposizioni previste per i responsabili di farmacovigilanza delle strutture sanitarie, comporta l'instaurazione nelle sedi competenti di procedimenti per l'erogazione di sanzioni disciplinari, secondo le norme legislative e convenzionali.

Art. 149.

Estensione delle norme del presente titolo ai medicinali autorizzati con procedura centralizzata

1. Ad eccezione del potere di revoca dell'AIC, le disposizioni del presente titolo si applicano anche ai medicinali autorizzati ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004. In tale ipotesi l'AIFA, quando adotta

provvedimenti cautelativi effettua le comunicazioni e provvede agli altri adempimenti previsti dal citato regolamento.

Art. 150.

Estensione delle disposizioni del titolo ai medicinali omeopatici

1. Le disposizioni del presente titolo si applicano anche ai medicinali omeopatici.

Titolo XII

ULTERIORI DISPOSIZIONI

Art. 151.

Osservanza degli obblighi di comunicazione all'interno della comunità

1. Il Ministero della salute verifica l'osservanza, da parte dell'AIFA, di tutti gli obblighi di comunicazione in ambito comunitario previsti dal presente decreto.

2. L'AIFA accetta, di norma, le conclusioni di una ispezione effettuata in altro Stato membro, ai sensi delle disposizioni della direttiva 2001/83/CE, che interessano medicinali commercializzati sul territorio italiano. In circostanze eccezionali, tuttavia, quando per motivi di salute pubblica l'AIFA non può accettare le conclusioni di un'ispezione, ne informa immediatamente la Commissione, l'EMEA e il Ministero della salute.

Art. 152.

Obblighi di comunicazione nei confronti dell'Organizzazione mondiale della sanità

1. L'AIFA comunica immediatamente all'Organizzazione mondiale della sanità informazioni adeguate sulle decisioni concernenti medicinali in commercio che possono incidere sulla tutela sanitaria in Paesi terzi.

2. Copia della comunicazione di cui al comma 1 è inviata all'EMEA e al Ministero della salute.

Art. 153.

Tassatività delle fattispecie relative a provvedimenti restrittivi

1. L'AIFA può rifiutare, sospendere o revocare l'AIC solamente per i motivi specificati nel presente decreto.

2. Le decisioni di sospensione della produzione, o dell'importazione di medicinali provenienti da Paesi terzi, di divieto di vendita e di ritiro dal commercio di un medicinale possono essere prese, rispettivamente, solamente per i motivi indicati negli articoli 146 e 142.

Art. 154.

Estensione di alcune disposizioni sulla farmacovigilanza

1. Le disposizioni del titolo IX che prevedono obblighi a carico degli operatori e delle strutture sanitarie e le correlate sanzioni previste nel titolo XI trovano applicazione anche nei riguardi delle reazioni avverse conseguenti all'impiego di un medicinale per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, secondo quanto previsto dall'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94.

2. Il Ministro della salute può vietare la utilizzazione di medicinali, anche preparati in farmacia, ritenuti pericolosi per la salute pubblica.

Art. 155.

Misure dirette ad assicurare l'indipendenza e la trasparenza delle valutazioni e un miglior coordinamento fra le attività dell'AIFA e del Ministero della salute.

1. L'AIFA e, per quanto di competenza, il Ministero della salute, le regioni e le autorità dalle stesse delegate, adottano adeguate misure affinché il proprio personale, i relatori e gli esperti incaricati di valutazioni concernenti le autorizzazioni previste dal presente decreto e la sorveglianza dei medicinali non abbiano alcun interesse finanziario o personale nell'industria farmaceutica che può incidere sulla loro imparzialità. I soggetti predetti rilasciano ogni anno una dichiarazione sui loro interessi finanziari. Le dichiarazioni non veritiere che occultano interessi ricompresi nel primo periodo del presente comma comportano l'immediato allontanamento del soggetto dalle attività previste dal presente decreto, fatta salva ogni altra conseguenza di legge.

2. L'AIFA rende accessibili al pubblico, con modalità da pubblicare sul sito internet, i propri regolamenti interni e quelli dei propri organi collegiali che intervengono nelle materie disciplinate dal presente decreto, nonché gli ordini del giorno delle relative riunioni. Su richiesta, fornisce i verbali delle predette riunioni, accompagnati dalle decisioni adottate e dalle informazioni concernenti le votazioni e le loro motivazioni, compresi i pareri della minoranza.

3. Un rappresentante della competente Direzione generale del Ministero della salute partecipa, con facoltà di esporre la posizione del Ministero della salute su particolari questioni, alle riunioni degli organi collegiali dell'AIFA disciplinati dagli articoli 19 e 20 del decreto del Ministro della salute in data 20 settembre 2004, n. 245. La partecipazione alle riunioni degli organi collegiali dell'AIFA non dà diritto alla corresponsione di alcun emolumento, indennità, compenso o rimborso spese.

Art. 156.

Certificazioni concernenti la produzione di medicinali

1. L'AIFA certifica, a richiesta del produttore, dell'esportatore o delle autorità di un paese terzo importatore, il possesso da parte del produttore dell'autorizzazione alla produzione di medicinali e materie prime farmacologicamente attive. Nel rilasciare il certificato, l'AIFA:

a) tiene conto delle disposizioni dell'Organizzazione mondiale della sanità;

b) fornisce, per i medicinali già autorizzati e destinati all'esportazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

2. Il produttore che non sia in possesso di un'AIC è tenuto a fornire all'AIFA, ai fini del rilascio del certificato di cui al comma 1, i motivi della mancanza di tale autorizzazione, nonché copia dell'AIC nel Paese di destinazione, o la domanda di autorizzazione presentata alle autorità di tale Paese.

Art. 157.

Sistemi di raccolta di medicinali inutilizzati o scaduti

1. Fatto salvo quanto previsto in materia di gestione dei rifiuti sanitari dal decreto del Presidente della Repubblica 15 luglio 2003, n. 254, con decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'ambiente e tutela del territorio e il Ministro delle attività produttive, previo parere della Conferenza permanente per i rapporti fra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sono stabiliti con oneri a carico degli operatori idonei sistemi di raccolta per i medicinali inutilizzati o scaduti. Tali sistemi possono basarsi anche su accordi, a livello nazionale o territoriale, fra le parti interessate alla raccolta. Con lo stesso decreto sono individuate modalità che rendono possibile l'utilizzazione, da parte di organizzazioni senza fini di lucro, di medicinali non utilizzati, correttamente conservati e ancora nel periodo di validità.

Titolo XIII

DISPOSIZIONI FINALI

Art. 158.

Abrogazioni; effetti delle autorizzazioni adottate sulla base delle disposizioni abrogate; conferma di disposizioni specifiche.

1. Fatto salvo quanto previsto dall'articolo 10, comma 10, sono abrogati i decreti legislativi 29 maggio 1991, n. 178, 30 dicembre 1992, n. 538, 30 dicembre 1992, n. 539, ad eccezione dell'articolo 12, 30 dicembre 1992, n. 540, ad eccezione dell'articolo 5-*bis*, 30 dicembre 1992, n. 541, 17 marzo 1995, n. 185, 18 febbraio 1997, n. 44, 8 aprile 2003, n. 95, e loro successive modificazioni. Restano ferme le disposizioni sui medicinali contenute nella legge 14 dicembre 2000, n. 376, e relativi provvedimenti di attuazione, nonché ogni altra disposizione in vigore che impone vincoli e condizioni per il commercio di medicinali per specifiche esigenze di tutela della salute pubblica.

2. Le competenze attribuite all'AIFA dal presente decreto si applicano anche ai rapporti e alle situazioni giuridiche pregresse e ancora in essere, instauratesi sotto la vigenza delle disposizioni dei decreti legislativi abrogati che attribuivano corrispondenti o analoghe competenze al Ministero della sanità o della salute.

3. Quando nella normativa vigente sono richiamate disposizioni contenute nei decreti legislativi abrogati, tali richiami si intendono riferiti alle corrispondenti disposizioni contenute nel presente decreto.

4. I titolari delle autorizzazioni rilasciate dai competenti organi previsti dalla legislazione regionale in conformità di quanto già disciplinato dal decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538, i quali, sulla base della previgente normativa eseguivano operazioni di importazione di materie prime farmacologicamente attive per le quali è oggi richiesta un'autorizzazione ai sensi del titolo IV, possono continuare le stesse operazioni a condizione che ottengano entro dodici mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto l'autorizzazione da esso prevista.

5. Per consentire la predisposizione della documentazione richiesta dal capo IV del titolo III, per i medicinali la cui data di scadenza dell'autorizzazione cada nei sei mesi successivi alla data di entrata in vigore del presente decreto, il termine per la presentazione delle domande di rinnovo o per l'aggiornamento delle domande ancora in corso, è prorogato di tre mesi.

6. Restano ferme le disposizioni del decreto del Ministro della sanità in data 11 febbraio 1997, recanti modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 72 del 27 marzo 1997, e successive modificazioni. Tali medicinali sono utilizzati esclusivamente per indicazioni approvate nel paese di provenienza e in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto. Gli uffici di sanità marittima, aerea, di confine e di dogana interna del Ministero della salute, trasmettono all'AIFA, dandone comunicazione alla Direzione generale dei farmaci e dispositivi medici del Ministero della salute, i dati indicati all'articolo 4 del citato decreto ministeriale.

7. Restano ferme le disposizioni del decreto del Ministro della sanità in data 29 agosto 1997, concernente le procedure di autorizzazione all'importazione parallela di specialità medicinali per uso umano, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 235 dell'8 ottobre 1997, fatta salva l'attribuzione all'AIFA delle competenze ivi riferite al Ministero della salute.

8. Il viaggiatore ha facoltà di portare con sé, al momento dell'ingresso nel territorio nazionale, medicinali registrati in altri Paesi, purché destinati ad un trattamento terapeutico non superiore a trenta giorni, fatte salve, limitatamente agli stupefacenti e sostanze psicotrope di cui al testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, le condizioni e le procedure che possono essere stabilite con decreto del Ministro della salute.

9. Le disposizioni di cui ai decreti ministeriali richiamati ai commi 6 e 7, possono essere modificate con decreto del Ministro della salute, su proposta dell'AIFA o previa consultazione della stessa. Resta in ogni caso ferma la necessità dell'autorizzazione ministeriale per l'introduzione nel territorio nazionale, nelle ipotesi previste dai commi 6 e 7, di medicinali sottoposti alla disciplina del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni.

10. Con decreto del Ministro della salute, da adottarsi entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, tenuto conto anche delle linee guida EMEA per l'uso compassionevole dei medicinali, sono stabiliti i criteri e le modalità per l'uso di medicinali privi di AIC in Italia, incluso l'utilizzo al di fuori del riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato nel paese di provenienza e l'uso compassionevole di medicinali non ancora registrati. Fino alla data di entrata in vigore del predetto decreto ministeriale, resta in vigore il decreto ministeriale 8 maggio 2003, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 173 del 28 luglio 2003.

11. Sono confermate:

a) le tariffe vigenti alla data di entrata in vigore del presente decreto, concernenti le prestazioni rese dal Ministero della salute a richiesta ed utilità dei soggetti interessati, sulla base di quanto previsto dall'articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407;

b) le tariffe già previste dall'articolo 12, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541.

c) le tariffe stabilite per l'esame di domande di AIC di medicinali e per le domande di modifica e di rinnovo delle autorizzazioni stesse, in applicazione dell'articolo 5, comma 1, del decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44.

12. Le tariffe previste dal comma 11 sono aggiornate, entro il mese di marzo di ogni anno, sulla base delle variazioni annuali dell'indice Istat del costo della vita riferite al dicembre dell'anno precedente. Limitatamente alle tariffe di cui alla lettera *c)* del comma 11, gli importi, con decreto del Ministro della salute su proposta dell'AIFA, sono aggiornati, in modo proporzionale alle variazioni delle tariffe dovute all'EMEA. In ogni caso le tariffe di cui al comma 11, lettera *c)*, non possono essere inferiori a un quinto degli importi delle tariffe stabilite dai regolamenti comunitari per le corrispondenti prestazioni dell'EMEA.

13. In caso di mancata corresponsione delle tariffe dovute, se per effetto di procedure di silenzio assenso, l'azienda interessata ha acquisito l'autorizzazione richiesta, nessun'altra domanda concernente il medesimo medicinale può essere presa in considerazione se non previo pagamento della tariffa inizialmente non corrisposta.

Art. 159.

Disposizioni finanziarie

1. Dall'attuazione del presente decreto non devono derivare nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

2. Le Amministrazioni pubbliche interessate svolgono gli adempimenti previsti dal presente decreto nei limiti delle risorse finanziarie, umane e strumentali disponibili a legislazione vigente.

Art. 160.

Clausola di cedevolezza

1. In relazione a quanto disposto dall'articolo 117, quinto comma, della Costituzione, gli articoli 102, 119 e 125 si applicano fino alla data di entrata in vigore della normativa di attuazione della direttiva 2001/83/CE, e successive modificazioni, adottata da ciascuna regione e provincia autonoma, nel rispetto dei vincoli derivanti dall'ordinamento comunitario e dei princìpi fondamentali desumibili dal presente decreto.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto abbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 24 aprile 2006

CIAMPI

BERLUSCONI, *Presidente del Consiglio dei Ministri*

LA MALFA, *Ministro per le politiche comunitarie*

BERLUSCONI, *Ministro della salute* (ad interim)

FINI, *Ministro degli affari esteri*

CASTELLI, *Ministro della giustizia*

TREMONTI, *Ministro dell'economia e delle finanze*

Visto, *il Guardasigilli:* MASTELLA

ALLEGATO I

NORME E PROTOCOLLI ANALITICI, TOSSICO-FARMACOLOGICI
E CLINICI IN MATERIA DI PROVE EFFETTUATE SUI MEDICINALI

INDICE

Parte I

REQUISITI RELATIVI AL DOSSIER STANDARDIZZATO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Parte II

DOSSIER SPECIFICI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Parte III

MEDICINALI PARTICOLARI

Parte IV

MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE

*Introduzione e princìpi generali**

(1) Le informazioni e i documenti allegati alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 8 e 10, comma 1 del presente decreto (articoli 8 e 10, paragrafo 1 della direttiva 2001/83/CE), devono essere presentati conformemente a quanto stabilito in questo allegato e devono attenersi alla guida pubblicata dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali della Comunità europea», volume 2 B, guida ad uso dei richiedenti, medicinali per uso umano, presentazione e contenuto del dossier, *Documento Tecnico Comune* (Common Technical Document - CTD).

(2) La presentazione delle informazioni e dei documenti va effettuata mediante cinque moduli: il modulo 1 fornisce dati amministrativi specifici per la Comunità europea; il modulo 2 riassunti relativi alla parte di qualità, alla parte non clinica e alla parte clinica; il modulo 3 informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche; il modulo 4, relazioni non cliniche e il modulo 5, relazioni di studi clinici. Tale presentazione costituisce l'attuazione di un formato comune a tutte le aree ICH (Comunità europea, USA, Giappone). I cinque moduli devono essere presentati in modo rigorosamente conforme al formato, al contenuto e al sistema di numerazione specificati nel volume 2 B, guida ad uso dei richiedenti, precedentemente citato.

(3) La presentazione in formato CTD della Comunità europea si applica a tutti i tipi di domande di autorizzazione all'immissione in commercio, indipendentemente dalla procedura prevista (centralizzata, di mutuo riconoscimento o nazionale) e dal fatto che la domanda sia completa o semplificata. È anche applicabile a tutti i tipi di prodotti, incluse le nuove sostanze chimiche (NCE: New Chemical Entities), i radiofarmaci, i derivati del plasma, i vaccini, i medicinali a base di erbe, ecc.

(4) Nella preparazione del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio i richiedenti devono anche tener conto degli orientamenti/linee guida scientifici in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano, adottati dal comitato per le specialità medicinali (CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products) e pubblicati dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMEA: European Medicine Evaluation Agency) e degli altri orientamenti/linee guida in campo farmaceutico stabiliti dalla Comunità, pubblicati dalla Commissione nei diversi volumi della raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea».

(5) Per quanto attiene alla parte di qualità del dossier (chimica, farmaceutica e biologica), si applicano tutte le monografie, comprese quelle generali, e i capitoli generali della Farmacopea europea.

(6) Il processo di fabbricazione deve essere conforme ai requisiti della direttiva 2003/94/CE della Commissione (Capo II del titolo IV del presente decreto), che stabilisce i princìpi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione (GMP: Good Manufacturing Practices) relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione, e ai princìpi e agli orientamenti/linee guida in materia di GMP pubblicati dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea» volume 4.

(7) La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione del medicinale in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al medicinale. In particolare essa conterrà tutte le informazioni relative a prove o sperimentazioni farmaco-tossicologiche o cliniche incomplete o abbandonate relative al medicinale/i, e/o a sperimentazioni portate a termine concernenti indicazioni terapeutiche non considerate nella domanda.

(8) Tutte le sperimentazioni cliniche eseguite nella Comunità europea devono essere conformi ai requisiti del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 (direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano). Per essere prese in considerazione durante la valutazione di una domanda, le sperimentazioni cliniche eseguite fuori dalla Comunità europea - concernenti medicinali destinati ad essere utilizzati nella Comunità europea - devono essere predisposte, attuate e descritte secondo la buona pratica clinica ed i princìpi etici pertinenti, sulla base di princìpi equivalenti alle disposizioni del citato decreto legislativo n. 211/2003 (direttiva 2001/20/CE). Le sperimentazioni devono essere eseguite conformemente ai princìpi etici contenuti ad esempio nella dichiarazione di Helsinki.

(9) Gli studi non clinici (farmaco-tossicologici) devono essere eseguiti conformemente alle disposizioni relative alle buone prassi di laboratorio di cui alla direttiva 87/18/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei princìpi di buone prassi di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche, e al decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 120, e successive integrazioni (direttiva 2004/9/CE del Parlamento europeo e del Consiglio concernente l'ispezione e la verifica della buona prassi di laboratorio - BPL).

(10) Tutti i test sugli animali si svolgono secondo quanto stabilito dal decreto legislativo 27 gennaio 1992,

*Di norma, il presente allegato cita sia la direttiva comunitaria sia la corrispondente normativa italiana di recepimento. Solo nel caso in cui le direttive si riferiscano a materia non esclusivamente afferente al settore farmaceutico (es. OGM, coloranti ecc.) viene omessa la citazione della corrispondente normativa nazionale.

n. 116 (direttiva 86/609/CEE del Consiglio, del 24 novembre 1986), concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici.

(11) Ai fini del costante controllo della valutazione rischio/beneficio, tutte le nuove informazioni non contenute nella domanda originale e tutte le informazioni di farmacovigilanza devono essere presentate alle autorità competenti. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ogni variazione dei dati del dossier deve essere presentato alle autorità competenti ai sensi dei requisiti dei regolamenti (CE) n. 1084/ 2003 e (CE) n. 1085/2003 della Commissione o, eventualmente, ai sensi di norme nazionali nonché dei requisiti del volume 9 della raccolta della Commissione *«La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea»*.

Il presente allegato è diviso in quattro parti:

- La parte I descrive il formato della domanda, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura, il foglietto illustrativo e i requisiti di presentazione per le domande standard (moduli da 1 a 5).

- La parte II prevede una deroga per le «Domande specifiche», cioè relative all'impiego medico ben noto, ai prodotti essenzialmente simili, alle associazioni fisse, ai prodotti biologici simili, alle circostanze eccezionali e alle domande miste (in parte bibliografiche e in parte su studi propri).

- La parte III tratta dei «Requisiti per le domande particolari» relativi ai medicinali di origine biologica (master file del plasma; master file dell'antigene del vaccino), radiofarmaci, medicinali omeopatici, medicinali a base di erbe e medicinali orfani.

- La parte IV tratta dei «Medicinali per terapie avanzate» e riguarda in particolare i requisiti specifici relativi ai medicinali per terapia genica (che usano il sistema umano autologo o allogenico, o il sistema xenogenico) e ai medicinali per terapie cellulari di origine umana o animale, nonché ai medicinali per i trapianti xenogenici.

Parte I

REQUISITI RELATIVI AL DOSSIER STANDARDIZZATO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.

1. Modulo 1: Informazioni amministrative

1.1. *Indice*

Deve essere presentato un indice completo dei moduli da 1 a 5 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

1.2. *Modulo di domanda*

Il medicinale oggetto della domanda deve essere identificato mediante il nome, il nome della o delle sostanze attive, la forma farmaceutica, la via di somministrazione, il dosaggio e la presentazione finale, compresa la confezione.

Occorre inoltre fornire nome e indirizzo del richiedente, nome ed indirizzo del o dei fabbricanti e siti delle diverse fasi di fabbricazione (compreso il fabbricante del prodotto finito, il/i fabbricante/i della/e sostanza/e attiva/e) e, se del caso, nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il tipo di domanda e indicare eventuali campioni presentati. Ai dati amministrativi devono essere allegate copie delle autorizzazioni di fabbricazione secondo il disposto dell'articolo 50, comma 1 del presente decreto (articolo 40 della direttiva 2001/83/CE), unitamente all'elenco dei paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto secondo il disposto dell'articolo 14 del presente decreto (articolo 11 della direttiva 2001/83/CE) approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione. Come indicato nel modulo di domanda, i richiedenti devono tra l'altro fornire informazioni dettagliate sul medicinale oggetto della domanda, sulla base legale della domanda, sul titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e sullo/sugli stabilimento/i di fabbricazione proposto/i, nonché informazioni sulla situazione di medicinale orfano, pareri scientifici e programmi di sviluppo pediatrico.

1.3. *Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo*

1.3.1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Il richiedente propone un riassunto delle caratteristiche del prodotto come previsto dall'articolo 8, comma 3, lettera *o)* del presente decreto e dall'articolo 11 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche.

1.3.2. Etichettatura e foglietto illustrativo

Deve essere presentato il testo proposto per l'etichettatura del confezionamento primario e dell'imballaggio esterno, nonché per il foglietto illustrativo. I testi devono essere conformi a tutte le voci obbligatorie elencate, per l'etichettatura dei medicinali per uso umano, degli articoli 73 e 74 del presente decreto (titolo V, articolo 63 della direttiva 2001/83/CE) e per il foglietto illustrativo dall'articolo 77 del presente decreto (articolo 59 della direttiva 2001/83/CE).

1.3.3. Esemplari e campioni

Il richiedente deve presentare campioni e modelli del confezionamento primario, dell'imballaggio esterno, delle etichette e dei foglietti illustrativi del medicinale in questione.

1.3.4. Riassunti delle caratteristiche del prodotto già approvati negli Stati membri

Ai dati amministrativi del modulo di domanda devono essere eventualmente allegate copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto - ai sensi dell'articolo 8, comma 3 del presente decreto e dell'articolo 11 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche e dell'articolo 31, comma 1 del presente decreto (articolo 21 della direttiva 2001/83/CEE) - approvati dagli Stati membri, nonché un elenco dei paesi in cui è stata presentata domanda.

1.4. *Informazioni riguardanti gli esperti*

Ai sensi dell'articolo 15, comma 1 del presente decreto (articolo 12, paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CEE), gli esperti devono fornire relazioni particolareggiate delle loro constatazioni relative ai documenti e alle informazioni che costituiscono il dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, ed in particolare relative ai moduli 3, 4 e 5 (rispettivamente documentazione chimica, farmaceutica e biologica, documentazione non clinica e documentazione clinica). Gli esperti devono affrontare gli aspetti critici concernenti la qualità del prodotto e gli studi effettuati sugli animali e sull'uomo, riportando tutti i dati utili ad una valutazione.

Per soddisfare tali requisiti occorre fornire un riassunto complessivo della qualità, una rassegna non clinica (dati di studi effettuati su animali) e una rassegna clinica, che trovano la loro collocazione nel modulo 2 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Nel modulo 1 viene presentata una dichiarazione firmata dagli esperti unitamente ad una breve descrizione della loro formazione, qualifiche ed attività professionali. Gli esperti devono essere in possesso di idonee qualifiche tecniche o professionali. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'esperto e il richiedente.

1.5. *Requisiti specifici per tipi diversi di domande*

I requisiti specifici per tipi diversi di domande vengono trattati nella parte II del presente allegato.

1.6. *Valutazione del rischio ambientale*

All'occorrenza, le domande di autorizzazione all'immissione in commercio devono includere una valutazione complessiva degli eventuali rischi per l'ambiente connessi all'impiego e/o allo smaltimento del medicinale, e formulare eventuali proposte per un'etichettatura adeguata. Devono essere affrontati i rischi ambientali connessi all'emissione di medicinali che contengono o consistono in OGM (organismi geneticamente modificati) a norma dell'articolo 2 della direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 marzo 2001 sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la direttiva 90/220/CEE del Consiglio. Le informazioni sul rischio ambientale sono presentate in un'appendice al modulo 1. La presentazione delle informazioni deve essere conforme alle disposizioni della direttiva 2001/18/CE, tenendo conto degli eventuali documenti di orientamento pubblicati dalla Commissione in riferimento all'attuazione di tale direttiva.

Le informazioni conterranno:

- un'introduzione;
- una copia del consenso scritto o dei consensi scritti all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM a scopi di ricerca e sviluppo, ai sensi della parte B della direttiva 2001/18/CE;
- le informazioni richieste negli allegati da II a IV della direttiva 2001/18/CE, come i metodi di rilevazione e di individuazione nonché il codice unico dell'OGM e qualsiasi altra ulteriore informazione sugli OGM o sul prodotto, concernente la valutazione del rischio ambientale;
- una relazione di valutazione del rischio ambientale (VRA) redatta in base alle informazioni di cui agli allegati III e IV della direttiva 2001/18/CE e ai sensi dell'allegato II della medesima direttiva;
- una conclusione, che, sulla base di tali informazioni e della VRA, proponga un'adeguata strategia di gestione dei rischi, comprendente un piano di controllo relativo al periodo post commercializzazione, tutte le precisazioni che dovrebbero comparire nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, nell'etichettatura e nel foglietto illustrativo, per la loro importanza per gli OGM e per il prodotto in questione;
- adeguati provvedimenti di informazione del pubblico.

Sono inoltre necessarie la data e la firma dell'autore, la descrizione della sua formazione, delle sue qualifiche e della sua esperienza professionale, nonché una dichiarazione sul suo rapporto professionale con il richiedente.

2. MODULO 2: RIASSUNTI

Il presente modulo riassume i dati chimici, farmaceutici e biologici, i dati non clinici ed i dati clinici presentati nei moduli 3, 4 e 5 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, e fornisce le relazioni/rassegne di cui all'articolo 15, comma 1 del presente decreto (articolo 12 della direttiva 2001/83/CE). Vengono analizzati e trattati i punti critici e presentati riassunti fattuali, comprendenti formati tabellari. Le relazioni devono contenere riferimenti a formati tabellari o alle informazioni contenute nella documentazione principale presentata nel modulo 3 (documentazione chimica, farmaceutica e biologica), nel modulo 4 (documentazione non clinica) e nel modulo 5 (documentazione clinica).

Le informazioni contenute nel modulo 2 devono essere presentate conformemente al formato, al contenuto e al sistema di numerazione specificati nel volume 2, Guida ad uso dei richiedenti. Le rassegne e i riassunti devono attenersi ai seguenti princìpi e requisiti fondamentali:

2.1. *Indice generale*

Il modulo 2 deve includere un indice della documentazione scientifica presentata nei moduli da 2 a 5.

2.2. *Introduzione*

Devono essere fornite informazioni sulla classe farmacologica, le modalità d'azione e l'uso clinico proposto del medicinale per cui viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio.

2.3. *Riassunto generale sulla parte di qualità*

Un riassunto complessivo della qualità deve fornire le informazioni concernenti i dati chimici, farmaceutici e biologici.

Vanno evidenziati i parametri critici fondamentali e le questioni relative alla qualità, nonché le motivazioni nei casi in cui non si sono seguiti gli orientamenti/linee guida pertinenti. Il presente documento deve essere conforme all'ambito e all'impostazione dei corrispondenti dati particolareggiati presentati nel modulo 3.

2.4. *Rassegna relativa alla parte non clinica*

Viene richiesta una valutazione integrata e critica della valutazione non clinica del medicinale su animali/in vitro. Devono essere incluse la discussione e la motivazione della strategia di analisi e dell'eventuale deviazione dagli orientamenti/linee guida pertinenti.

Fatta eccezione per i medicinali di origine biologica, deve essere inclusa una valutazione delle impurezze e dei prodotti di degradazione, con relativi potenziali effetti farmacologici o tossicologici. Devono essere discusse le conseguenze di qualsiasi differenza sulla chiralità, forma chimica e profilo di impurezza tra il composto impiegato per gli studi non clinici e il prodotto da immettere in commercio. Per i medicinali di origine biologica deve essere valutata la comparabilità tra le materie utilizzate per gli studi non clinici e clinici e il medicinale da commercializzare.

Ogni nuovo eccipiente deve essere sottoposto ad una specifica valutazione di sicurezza. Le caratteristiche del medicinale, dimostrate dagli studi non clinici, vanno definite, e vanno discusse le conseguenze di tali risultati per la sicurezza del medicinale in riferimento all'uso clinico proposto.

2.5. *Rassegna relativa alla parte clinica*

La rassegna clinica deve fornire un'analisi critica dei dati clinici inclusi nel riassunto clinico e nel modulo 5. Deve essere esplicitata l'impostazione dello sviluppo clinico del medicinale, compresi progetto di studio critico, decisioni collegate ed esecuzione degli studi.

Deve essere fornita una breve rassegna dei risultati clinici, comprese le limitazioni significative, nonché una valutazione dei vantaggi e rischi basata sulle conclusioni degli studi clinici. Deve essere interpretato il modo in cui i risultati relativi all'efficacia e alla sicurezza confermano la dose e le indicazioni proposte, ed è richiesta una valutazione di come il riassunto delle caratteristiche del prodotto e altre misure ottimizzino i vantaggi e controllino i rischi.

Devono essere spiegati i punti relativi all'efficacia e alla sicurezza emersi durante lo sviluppo, nonché le questioni irrisolte.

2.6. *Riassunto relativo alla parte non clinica*

I risultati degli studi farmacologici, farmacocinetici e tossicologici effettuati su animali/in vitro devono essere presentati come riassunti fattuali in forma scritta e tabulata secondo l'ordine seguente:

- Introduzione
- Riassunto scritto di farmacologia
- Riassunto tabellare di farmacologia
- Riassunto scritto di farmacocinetica
- Riassunto tabellare di farmacocinetica
- Riassunto scritto di tossicologia
- Riassunto tabellare di tossicologia.

2.7. *Riassunto relativo alla parte clinica*

Deve essere fornito un riassunto fattuale particolareggiato delle informazioni cliniche sul medicinale contenute nel modulo 5. Sono compresi i risultati di tutti gli studi di biofarmaceutica e di farmacologia clinica, nonché degli studi sull'efficacia e la sicurezza cliniche. È richiesta una sintesi dei singoli studi.

Le informazioni cliniche riassunte devono essere presentate nell'ordine seguente:

- Riassunto di biofarmaceutica e relativi metodi analitici
- Riassunto degli studi di farmacologia clinica
- Riassunto dell'efficacia clinica
- Riassunto della sicurezza clinica
- Sintesi dei singoli studi.

3. MODULO 3: INFORMAZIONI CHIMICHE, FARMACEUTICHE E BIOLOGICHE PER MEDICINALI CONTENENTI SOSTANZE ATTIVE CHIMICHE E/O BIOLOGICHE

3.1. *Formato e presentazione*

L'impostazione generale del modulo 3 è la seguente:

- Indice
- Insieme dei dati
- Sostanza attiva

Informazioni generali

- Nomenclatura
- Struttura
- Proprietà generali

Fabbricazione

- Fabbricante/i

- Descrizione del processo di fabbricazione e dei controlli cui è soggetto
- Controllo dei materiali
- Controllo delle fasi critiche e dei prodotti intermedi
- Convalida e/o valutazione del processo
- Sviluppo del processo di fabbricazione

Caratterizzazione

- Spiegazione della struttura e di altre caratteristiche
- Impurezze

Controllo della sostanza attiva

- Specifiche
- Procedure analitiche
- Convalida delle procedure analitiche
- Analisi dei lotti
- Giustificazione delle specifiche
- Norme o materie di riferimento
- Sistema di chiusura del contenitore
- Stabilità
- Riassunto relativo alla stabilità e conclusioni
- Protocollo di stabilità e impegni assunti in merito alla stabilità successivamente all'approvazione
- Dati di stabilità
- Medicinale finito
- Descrizione e composizione del medicinale
- Sviluppo farmaceutico
- Componenti del medicinale
- Sostanza attiva
- Eccipienti
- Medicinale
- Sviluppo della formulazione
- Sovradosaggi
- Proprietà fisico-chimiche e biologiche
- Sviluppo del processo di fabbricazione
- Sistema di chiusura del contenitore
- Caratteristiche microbiologiche
- Compatibilità

Fabbricazione

- Fabbricante/i
- Formula dei lotti
- Descrizione del processo di fabbricazione e dei controlli cui è soggetto
- Controllo delle fasi critiche e dei prodotti intermedi
- Convalida e/o valutazione del processo

Controllo degli eccipienti

- Specifiche
- Procedure analitiche
- Convalida delle procedure analitiche
- Giustificazione delle specifiche
- Eccipienti di origine umana o animale
- Nuovi eccipienti

Controllo del medicinale finito

- Specifica/e
- Procedura analitica
- Convalida delle procedure analitiche
- Analisi dei lotti
- Caratterizzazione delle impurezze
- Giustificazione della/e specifica/he

Standard o materiali di riferimento

Sistema di chiusura del contenitore

Stabilità

- Riassunto relativo alla stabilità e conclusione
- Protocollo di stabilità e impegni assunti in merito alla stabilità successivamente all'approvazione
- Dati di stabilità
- Appendici
- Impianti e attrezzature (solo per i medicinali di origine biologica)
- Valutazione di sicurezza degli agenti avventizi
- Eccipienti
- Ulteriori informazioni per la Comunità europea
- Programma di convalida del processo per il medicinale
- Dispositivo medico
- Certificato/i di idoneità
- Medicinali che contengano o impieghino nel processo di fabbricazione materiali di origine animale e/o umana (procedura EST: encefalopatia spongiforme trasmissibile)
- Bibliografia

3.2. *Contenuto: princìpi e requisiti fondamentali*

(1) Per la/e sostanza/e attiva/e e il medicinale finito i dati chimici, farmaceutici e biologici da fornire devono includere tutte le informazioni pertinenti che riguardano: lo sviluppo, il processo di fabbricazione, la caratterizzazione e le proprietà, le operazioni e i requisiti per il controllo della qualità, la stabilità, nonché una descrizione della composizione e della presentazione del medicinale finito.

(2) Devono essere fornite due serie principali di informazioni, rispettivamente sulla/e sostanza/e attiva/e sul prodotto finito.

(3) Il presente modulo deve inoltre fornire informazioni particolareggiate sulle materie prime impiegate nelle operazioni di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e e sugli eccipienti incorporati nella formulazione del medicinale finito.

(4) Tutte le procedure e i metodi utilizzati per fabbricare e controllare la sostanza attiva e il medicinale finito devono essere descritti in modo particolareggiato, affinché sia possibile riprodurli in test di controllo, su richiesta delle autorità competenti. Tutte le procedure seguite per i test devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono essere convalidati. Devono essere presentati i risultati degli studi di convalida. Qualora le procedure per l'effettuazione dei test siano già incluse nella farmacopea europea, la descrizione può essere sostituita da idonei riferimenti particolareggiati alla/e monografia/e e al/ai capitolo/i generale/i.

(5) Le monografie della farmacopea europea sono applicabili a tutte le sostanze, i preparati e le forme farmaceutiche che figurano nella farmacopea stessa. Per le altre sostanze, ogni Stato membro può imporre il rispetto della farmacopea nazionale.

Tuttavia, se un materiale, presente nella farmacopea europea o in quella di uno Stato membro, è stato preparato con un metodo che lascia impurezze non controllate nella monografia della farmacopea, tali impurezze e i loro limiti massimi di tolleranza vanno dichiarati e va descritto un'adeguata procedura per l'effettuazione di test. Nei casi in cui una specifica contenuta in una monografia della farmacopea europea o nella farmacopea nazionale di uno Stato membro fosse insufficiente a garantire la qualità della sostanza, le autorità competenti possono chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio specifiche più appropriate. Le autorità competenti informeranno le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà alle autorità di tale farmacopea i particolari della presunta insufficienza e delle specifiche supplementari applicate.

Qualora le procedure d'analisi siano già incluse nella farmacopea europea, in ognuna delle sezioni pertinenti la descrizione può essere sostituita da idonei riferimenti particolareggiati alla/e monografia/e e al/ai capitolo/i generale/i.

(6) Qualora le materie prime e i materiali sussidiari, la/e sostanza/e attiva/e o l'/gli eccipiente/i non siano descritti né nella farmacopea europea, né in una farmacopea nazionale, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un paese terzo. In tali casi il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, dalla convalida delle procedure d'analisi contenute nella monografia e dalla traduzione.

(7) Qualora la sostanza attiva e/o una materia prima e un materiale sussidiario o lo /gli eccipiente/i siano oggetto di una monografia della farmacopea europea, il richiedente può chiedere un certificato d'idoneità, che, se viene rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali, deve essere presentato nella sezione pertinente del presente modulo. Tali certificati di idoneità della monografia della farmacopea europea possono sostituire i dati pertinenti delle sezioni corrispondenti descritte nel presente modulo. Il produttore garantirà per iscritto al richiedente che il processo di produzione non è stato modificato dopo il rilascio del certificato di idoneità da parte della Direzione europea della qualità dei medicinali.

(8) Nel caso di una sostanza attiva ben definita, il fabbricante della stessa o il richiedente possono stabilire che

(i) la descrizione dettagliata del processo di fabbricazione,

(ii) il controllo di qualità nel corso della fabbricazione, e

(iii) la convalida del processo

siano forniti in documento separato direttamente alle autorità competenti dal fabbricante della sostanza attiva come master file della sostanza attiva.

In questo caso tuttavia il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti affinché quest'ultimo si assuma la responsabilità del medicinale. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. Tutti i documenti e le precisazioni riguardanti l'eventuale domanda di modifica devono essere sottoposti alle autorità competenti; tali documenti e precisazioni vengono anche forniti al richiedente se essi riguardano la parte aperta del master file.

(9) Misure specifiche a fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale (materiali ottenuti da ruminanti): in ciascuna fase del processo di fabbricazione il richiedente deve dimostrare che le materie impiegate sono conformi ai princìpi informatori per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali e relativi aggiornamenti, pubblicati dalla Commissione nella *Gazzetta Ufficiale* dell'Unione europea. La conformità di tali princìpi informatori può essere dimostrata presentando preferibilmente un certificato di conformità alla monografia pertinente della farmacopea europea rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali, oppure dati scientifici che dimostrino tale idoneità.

(10) Quanto agli agenti avventizi, occorre presentare informazioni sulla valutazione dei rischi relativi al potenziale di contaminazione da parte di agenti avven-

tizi, non virali o virali, in accordo con le indicazioni riportate nei corrispondenti orientamenti/linee guida, nonché nella monografia generale e nel capitolo generale pertinenti della farmacopea europea.

(11) Tutti gli impianti e le attrezzature speciali, che possono essere impiegati in qualsiasi fase del processo di fabbricazione e delle operazioni di controllo del medicinale, devono formare oggetto di una descrizione adeguata.

(12) All'occorrenza, deve essere presentata l'eventuale marcatura CE prescritta dalla legislazione comunitaria sui dispositivi medici.

Occorre prestare particolare attenzione agli elementi individuati di seguito.

3.2.1. Sostanza/e attiva/e

3.2.1.1. Informazioni generali e relative alle materie prime e ai materiali sussidiari

a) Occorre fornire informazioni sulla nomenclatura della sostanza attiva, compresa la denominazione comune internazionale raccomandata (INN = International Non-proprietary Name), il nome della farmacopea europea se pertinente e il/i nome/i chimico/i.

Devono essere fornite la formula di struttura, compresa la stereochimica relativa ed assoluta, la formula molecolare e la massa molecolare relativa. Se opportuno, per i medicinali biotecnologici occorre fornire la rappresentazione schematica della sequenza degli aminoacidi e la massa molecolare relativa.

Deve essere fornito un elenco delle proprietà fisicochimiche della sostanza attiva, nonché di altre proprietà significative, compresa l'attività biologica per i medicinali di origine biologica.

b) Ai fini del presente allegato, per materie prime (starting materials) si devono intendere tutte le materie dalle quali la sostanza attiva viene fabbricata o estratta.

Quanto ai medicinali di origine biologica, per materie prime s'intendono tutte le sostanze di origine biologica, quali microrganismi, organi e tessuti di origine vegetale o animali, cellule o liquidi biologici (compreso il sangue o il plasma) di origine umana o animale e costrutti cellulari biotecnologici (substrati cellulari, ricombinanti o meno, incluse le cellule primarie).

Un medicinale biologico è un prodotto il cui principio attivo è una sostanza biologica. Una sostanza biologica è una sostanza prodotta, o estratta, da una fonte biologica e che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di esami fisico-chimico-biologici, nonché le indicazioni sul processo di produzione e il suo controllo. Si considerano medicinali biologici: i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue umano e dal plasma umano, definiti rispettivamente all'articolo 1, comma 1, lettera *c)* e lettera *i)* del presente decreto (paragrafi (4) e (10) dell'articolo 1 della direttiva 2001/83/CE); i medicinali che rientrano nel campo d'applicazione del comma 1 dell'allegato al regolamento (CEE) n. 726/2004; i medicinali per terapie avanzate, definiti alla Parte IV del presente allegato. Tutte le altre sostanze nonché qualunque altro materiale impiegati per fabbricare o estrarre la/le sostanza/e attiva/e, ma dalle quali non si ricava direttamente la sostanza attiva, come i reagenti, i terreni di coltura, il siero fetale di vitello, gli additivi, i tamponi utilizzati nella cromatografia, ecc., sono note come materiali sussidiari (raw materials).

3.2.1.2. Processo di fabbricazione della/e sostanza/e attiva /e

a) La descrizione del processo di fabbricazione della sostanza attiva costituisce l'impegno da parte del richiedente riguardo alla fabbricazione della sostanza stessa. Per descrivere adeguatamente il processo di fabbricazione e i controlli cui è soggetto devono essere fornite idonee informazioni conformemente agli orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

b) Devono essere elencate tutte le materie impiegate per fabbricare la/e sostanza/e attiva/e, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. Vanno fornite informazioni sulla qualità e il controllo di tali materie, nonché informazioni che dimostrino che esse sono conformi a standard adeguati all'uso previsto.

I materiali sussidiari vanno elencati, e devono essere documentati la loro qualità ed i controlli cui sono sottoposti.

Vanno indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti coinvolti nella fabbricazione e nei test.

c) Per i medicinali di origine biologica sono previsti i seguenti requisiti aggiuntivi.

L'origine e la storia delle materie prime devono essere descritte e documentate. Riguardo alla prevenzione specifica della trasmissione delle encefalopatie spongiformi animali, il richiedente deve dimostrare che la sostanza attiva è conforme alla nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali a uso umano e veterinario e i suoi aggiornamenti pubblicati dalla Commissione nella *Gazzetta Ufficiale* dell'Unione europea.

In caso di utilizzazione di banche di cellule, occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non si sono modificate nel corso dei passaggi effettuati in fase di produzione e successivamente. È necessario effettuare prove per accertarsi dell'assenza di agenti avventizi nelle materie prime, quali semenza, banche di cellule, miscele di siero o plasma e altre materie di origine biologica e, se possibile, nei materiali dai quali sono stati derivati.

Se la presenza di agenti avventizi potenzialmente patogeni è inevitabile, il materiale corrispondente può

essere utilizzato solo se la lavorazione successiva garantisce la loro eliminazione e/o inattivazione. L'eliminazione e/o l'inattivazione devono essere convalidate. La produzione di vaccini deve basarsi, ogni qual volta possibile, su un sistema di lotti di sementi (seed lot) e su banche di cellule prestabilite. Nel caso di vaccini batterici e virali, le caratteristiche dell'agente infettivo devono essere dimostrate nella semenza. Inoltre, nel caso di vaccini vivi, la stabilità delle caratteristiche di attenuazione deve essere dimostrata sulla semenza, se questa dimostrazione non è sufficiente, le caratteristiche di attenuazione degli agenti infettivi devono essere dimostrate in fase di produzione.

Nel caso di medicinali derivati dal sangue o plasma umano, è necessario descrivere e documentare la fonte, i criteri e i metodi di raccolta, di trasporto e di conservazione del materiale di partenza, ai sensi in accordo con le prescrizioni di cui alla parte III del presente allegato.

Devono essere descritti gli impianti e le attrezzature di fabbricazione.

d) Vanno opportunamente comunicati prove e criteri di accettazione utilizzati in tutte le fasi critiche, informazioni sulla qualità e il controllo dei prodotti intermedi, sulla convalida di processo e/o sugli studi di valutazione.

e) Se la presenza di agenti avventizi potenzialmente patogeni è inevitabile, il materiale corrispondente può essere utilizzato solo se la lavorazione successiva garantisce la loro eliminazione e/o inattivazione. L'eliminazione e/o l'inattivazione vanno convalidate nella sezione che tratta di valutazione della sicurezza virale.

f) Occorre presentare una descrizione e una discussione dei cambiamenti significativi apportati al processo di fabbricazione durante lo sviluppo e/o sul sito di produzione della sostanza attiva.

3.2.1.3. Caratterizzazione della/e sostanza/e attiva/e

Vanno forniti dati che evidenzino la struttura e altre caratteristiche della/e sostanza/e attiva/e.

Deve essere data conferma della struttura della/e sostanza/e attiva/e in base a metodi fisico-chimici e/o immunochimici e/o biologici, e vanno fornite informazioni sulle impurezze.

3.2.1.4. Controllo della/e sostanza/e attiva/e

Vanno presentate informazioni particolareggiate sulle specifiche utilizzate per il controllo routinario della/e sostanza/e attiva/e, la giustificazione della scelta di tali specifiche, i metodi di analisi e la loro convalida.

Vanno presentati i risultati del controllo effettuato sui singoli lotti fabbricati durante lo sviluppo.

3.2.1.5. Standard o materiali di riferimento

Le preparazioni e i materiali di riferimento devono essere identificati e descritti dettagliatamente. Se pertinente, devono essere usati materiali di riferimento chimiche e biologiche della Farmacopea europea.

3.2.1.6. Contenitori e sistema di chiusura della sostanza attiva

Deve essere fornita una descrizione del contenitore e del/dei sistema/i di chiusura e loro specifiche.

3.2.1.7. Stabilità della/e sostanza/e attiva/e

a) Occorre riassumere i tipi di studi eseguiti, i protocolli utilizzati e i risultati ottenuti.

b) Vanno presentati in formato idoneo i risultati particolareggiati degli studi di stabilità, comprese le informazioni sulle procedure analitiche utilizzate per elaborare i dati e sulla convalida di tali procedure.

c) Vanno presentati il protocollo di stabilità e l'impegno di stabilità successivi all'approvazione.

3.2.2. Medicinale finito

3.2.2.1. Descrizione e composizione del medicinale finito

Deve essere presentata una descrizione del medicinale finito e della sua composizione. Le informazioni devono comprendere la descrizione della forma farmaceutica e della composizione con tutti gli elementi costitutivi del medicinale finito, la loro quantità per unità, la funzione dei componenti:

- della/e sostanza/e attiva/e,
- degli eccipienti, qualunque sia la loro natura o il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, gli adiuvanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, ecc.,
- dei componenti del rivestimento esterno dei medicinali destinati ad essere ingeriti o altrimenti somministrati al paziente (capsule rigide e molli, capsule rettali, compresse rivestite, compresse rivestite con film, ecc.),
- tali indicazioni vanno completate con ogni utile precisazione circa il tipo di contenitore e, se del caso, circa il suo sistema di chiusura, unitamente alla specifica dei dispositivi impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione forniti insieme al medicinale.

Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre indicazioni di cui all'articolo 8, comma 3 lettera *c)* del presente decreto (articolo 8, paragrafo 3, lettera c della direttiva 2001/83/CE)

- per le sostanze elencate nella Farmacopea europea o, se non presenti nella Farmacopea europea, nella Farmacopea nazionale di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla Farmacopea in questione,
- per le altre sostanze la denominazione comune internazionale (INN: International non-proprietary

name) raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per le sostanze prive di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione,

- per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/ CEE del Consiglio, del 12 dicembre 1977, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione e/o nella direttiva 94/36/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 30 giugno 1994, sulle sostanze coloranti destinate ad essere utilizzate nei prodotti alimentari.

Per indicare la «composizione quantitativa» della/e sostanza/e attiva/e del medicinale finito si deve, secondo la forma farmaceutica interessata, precisare per ogni sostanza attiva il peso o il numero di unità di attività biologica, o per unità di dose, o per unità di peso o di volume.

Le quantità delle sostanze attive presenti in forma di composti o derivati vanno designate quantitativamente dalla massa totale e, se necessario e pertinente, dalla massa della/e entità attive della molecola.

Per i medicinali che contengono una sostanza attiva, oggetto per la prima volta, di una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio in uno Stato membro, la dichiarazione delle quantità di una sostanza attiva che sia un sale o un idrato va sempre espressa in termini di massa della/e entità nella molecola. La composizione quantitativa di tutti i medicinali autorizzati successivamente negli Stati membri va dichiarata allo stesso modo della sostanza attiva.

Le unità di attività biologica vanno utilizzate per le sostanze molecolarmente non definibili. Nei casi in cui l'Organizzazione mondiale della sanità ha definito un'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a tale unità internazionale. Laddove invece non sia stata definita alcuna unità internazionale, le unità di attività biologica vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara e univoca sull'attività delle sostanze, ricorrendo ove possibile alle unità della Farmacopea europea.

3.2.2.2. Sviluppo farmaceutico

Il presente capitolo tratta delle informazioni sugli studi di sviluppo effettuati per stabilire che la forma di somministrazione, la formula, il processo di fabbricazione, il sistema di chiusura del contenitore, le caratteristiche microbiologiche e le istruzioni d'uso sono adeguate all'impiego previsto, indicato nel dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio.

Gli studi del presente capitolo si distinguono dai controlli routinari eseguiti conformemente alle specifiche. Devono essere identificati e descritti i parametri critici della formulazione e le caratteristiche del processo che possono influire sulla riproducibilità per lotti, nonché sull'efficacia e sulla qualità del medicinale. Se opportuno, ulteriori dati di supporto vanno presentati in riferimento ai capitoli pertinenti del modulo 4 (Relazioni di studi non clinici) e del modulo 5 (Relazioni di studi clinici) del dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio.

a) Occorre documentare la compatibilità della sostanza attiva con gli eccipienti, le caratteristiche fisico-chimiche fondamentali della sostanza attiva che possono influire sull'attività del prodotto finito, o la reciproca compatibilità di diverse sostanze attive in caso di prodotti di associazione.

b) Occorre documentare la scelta degli eccipienti, soprattutto in relazione alle loro rispettive funzioni e concentrazioni.

c) Deve essere presentata una descrizione dello sviluppo del prodotto finito, tenendo conto dei modi di somministrazione e d'uso proposti.

d) Gli eventuali sovradosaggi nella/e formulazione/i devono essere giustificati.

e) Quanto alle proprietà fisico-chimiche e biologiche, occorre trattare e documentare tutti i parametri che influiscono sull'attività del prodotto finito.

f) Devono essere presentate la selezione e l'ottimizzazione del processo di fabbricazione, nonché le differenze tra il/i processo/i di fabbricazione utilizzato/i per produrre lotti clinici pilota e il processo utilizzato per fabbricare il medicinale finito proposto.

g) Deve essere documentata l'idoneità del contenitoree e del sistema di chiusura utilizzati per conservare, spedire e usare il prodotto finito. Si dovrà tener conto della possibile interazione tra medicinale contenitore.

h) Le caratteristiche microbiologiche della forma di somministrazione in relazione ai prodotti non sterili e sterili devono essere conformi alla Farmacopea europea e documentati secondo i suoi requisiti.

i) Al fine di fornire informazioni utili ed adeguate per l'etichettatura, va documentata la compatibilità del prodotto finito con il/i diluente/i di ricostituzione o i dispositivi di somministrazione.

3.2.2.3. Processo di fabbricazione del medicinale finito

a) La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 8, comma 3, lettera *e)* del presente decreto (articolo 8, paragrafo 3, lettera *d)* della direttiva 2001/83/CE), deve essere redatta in maniera tale da fornire una sintesi adeguata della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

- un'indicazione delle varie fasi di fabbricazione, comprese le procedure di controllo e i relativi criteri di

accettabilità, che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica abbiano potuto dar luogo ad alterazioni dei componenti,

- in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle precauzioni adottate per garantire l'omogeneità del prodotto finito,
- studi sperimentali per dimostrare la validità del processo di produzione nei casi in cui il metodo di produzione utilizzato non sia standard o risulti critico per il prodotto,
- nel caso di medicinali sterili, precisazioni sul processo di sterilizzazione e/o sui processi condotti in condizioni asettiche,
- una formula dettagliata del lotto.

Vanno indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti nella fabbricazione e nei test.

b) Vanno presentate le informazioni che si riferiscono ai controlli del prodotto che possono essere effettuati nelle fasi intermedie della fabbricazione, allo scopo di accertare la coerenza del processo produttivo.

Tali prove sono indispensabili per consentire il controllo della conformità del medicinale alla formula, quando il richiedente ha presentato in via eccezionale un metodo di prova analitica del prodotto finito che non comporta il dosaggio di tutte le sostanze attive (o dei componenti dell'eccipiente che devono possedere gli stessi requisiti fissati per le sostanze attive).

Ciò vale anche quando i controlli effettuati nel corso della fabbricazione condizionano il controllo di qualità del prodotto finito, soprattutto nel caso in cui il medicinale è essenzialmente definito dal suo processo di fabbricazione.

c) Devono essere presentati la descrizione, la documentazione e i risultati degli studi di convalida relativi alle fasi critiche o ai dosaggi critici adottati durante il processo di fabbricazione.

3.2.2.4. Controllo degli eccipienti

a) Devono essere elencate tutte le materie impiegate nel fabbricare l'/gli eccipiente/i, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. Vanno fornite informazioni sulla qualità ed il controllo di tali materie, nonché informazioni che dimostrino che esse sono conformi a standard adeguati all'uso previsto.

Le sostanze coloranti devono comunque soddisfare i requisiti fissati dalle direttive 78/25/CEE o 94/36/CEE. I coloranti inoltre devono soddisfare i criteri di purezza fissati nella direttiva 95/45/CE emendata.

b) Per ogni eccipiente devono essere precisate le specifiche e relative giustificazioni. Le procedure analitiche vanno descritte e debitamente convalidate.

c) Occorre prestare particolare attenzione agli eccipienti di origine umana o animale.

Quanto ai provvedimenti specifici ai fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale, anche per gli eccipienti il richiedente deve dimostrare che il medicinale è fabbricato conformemente alle linea guida/princìpi informatori per interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali e relativi aggiornamenti, pubblicati dalla Commissione nella *Gazzetta Ufficiale* dell'Unione europea.

La conformità a tali linee guida/princìpi informatori può essere dimostrata presentando preferibilmente un certificato di idoneità in relazione alla monografia pertinente della Farmacopea europea, oppure dati scientifici che dimostrino tale conformità.

d) Nuovi eccipienti.

Per l'/gli eccipiente/i utilizzato/i per la prima volta in un medicinale, o per una nuova via di somministrazione, occorre fornire — in base al formato della sostanza attiva precedentemente descritto — informazioni complete sulla fabbricazione, la caratterizzazione e i controlli, con riferimenti ai dati d'appoggio sulla sicurezza, sia non clinici che clinici. Deve essere presentato un documento contenente informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche particolareggiate, disposte in un formato conforme a quello del capitolo sulla/e sostanza/e attiva/e del modulo 3.

Le informazioni sul/sui nuovo/i eccipiente/i possono essere presentate come documento a sé stante conformemente al formato descritto al paragrafo precedente. Se il richiedente è diverso dal fabbricante del nuovo eccipiente, tale documento a sé stante deve essere messo a disposizione del richiedente affinché lo presenti alle autorità competenti.

Ulteriori informazioni sugli studi di tossicità relativi al nuovo eccipiente vanno presentati nel modulo 4 del dossier.

Gli studi clinici vanno presentati nel modulo 5.

3.2.2.5. Controllo del medicinale finito

Ai fini del controllo del medicinale finito, per lotto di fabbricazione di un medicinale si intende l'insieme delle unità di una forma farmaceutica che provengono da una stessa quantità iniziale e sono state sottoposte alla stessa serie di operazioni di fabbricazione e/o di sterilizzazione o, nel caso di un processo di produzione continuo, l'insieme delle unità fabbricante in un periodo di tempo determinato.

Salvo debita motivazione, le tolleranze massime in tenore di sostanza attiva nel prodotto finito non possono superare il 5% al momento della fabbricazione.

Devono essere fornite informazioni dettagliate sulle specifiche, sulle giustificazioni (rilascio e durata di validità) della scelta, metodi di analisi e loro convalida.

3.2.2.6. Standard o materiali di riferimento

Se non si è provveduto in precedenza nella sezione riguardante la sostanza attiva, le preparazioni e gli standard di riferimento utilizzati per le prove sul medicinale finito devono essere identificati e dettagliatamente descritti.

3.2.2.7. Contenitore e chiusura del medicinale finito.

Deve essere fornita una descrizione del contenitore e del/dei sistema/i di chiusura, compresa l'identità di tutti i materiali di confezionamento primario e loro specificazioni, a loro volta corredate di descrizione e identificazione. Se necessario, vanno esposti i metodi non inerenti alla farmacopea (con convalida).

Per i materiali d'imballaggio esterno non funzionale va presentata solo una breve descrizione, mentre per i materiali d'imballaggio esterno funzionale occorrono informazioni aggiuntive.

3.2.2.8. Stabilità del medicinale finito

a) Occorre riassumere i tipi di studi eseguiti, i protocolli utilizzati e i risultati ottenuti;

b) Vanno presentati in idoneo formato i risultati particolareggiati degli studi di stabilità, comprese le informazioni sulle procedure analitiche utilizzate per elaborare i dati e sulla convalida di tali procedure; nel caso dei vaccini, vanno eventualmente fornite informazioni sulla stabilità cumulativa;

c) Vanno presentati il protocollo di stabilità e gli impegni assunti in merito alla stabilità cui ottemperare successivamente all'approvazione.

4. MODULO 4: RELAZIONI NON CLINICHE

4.1. *Formato e presentazione.*

L'impostazione generale del modulo 4 è la seguente:

- Indice
- Relazioni di studi
- Farmacologia
- Farmacodinamica primaria
- Farmacodinamica secondaria
- Farmacologia della sicurezza
- Interazioni farmacodinamiche
- Farmacocinetica
- Metodi analitici e relazioni di convalida
- Assorbimento
- Distribuzione
- Metabolismo
- Escrezione
- Interazioni farmacocinetiche (non cliniche)
- Altri studi farmacocinetici
- Tossicologia
- Tossicità per somministrazione unica
- Tossicità per somministrazioni ripetute
- Genotossicità
- In vitro
- In vivo (comprese le valutazioni tossicocinetiche di supporto)
- Cancerogenicità
- Studi a lungo termine
- Studi a breve o medio termine
- Altri studi
- Tossicità riproduttiva e dello sviluppo
- Fertilità e primo sviluppo embrionale
- Sviluppo embrio-fetale
- Sviluppo prenatale e postnatale
- Studi in cui si somministrano dosi alla progenie (animali giovani) e/o la si valuta
- Tolleranza locale
- Altri studi tossicologici
- Antigenicità
- Immunotossicità
- Studi dei meccanismi
- Dipendenza
- Metaboliti
- Impurezze
- Altro
- Bibliografia

4.2. *Contenuto:principi e requisiti fondamentali*

Occorre prestare particolare attenzione agli elementi che seguono.

(1) Le prove tossicologiche e farmacologiche devono mettere in evidenza:

a) la potenziale tossicità del prodotto, i suoi eventuali effetti tossici dannosi o indesiderati alle condizioni d'impiego previste nell'uomo, che devono essere valutati in funzione dello stato patologico;

b) le proprietà farmacologiche del prodotto in rapporto con l'impiego proposto per l'uomo sotto l'aspetto quantitativo e qualitativo. Tutti i risultati devono essere attendibili e idonei ad essere generalizzati. A questo scopo, ove opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici, sia nell'elaborazione di metodi sperimentali, sia nella valutazione dei risultati. È inoltre necessario che al clinico venga illustrato il potenziale terapeutico e tossicologico del prodotto.

(2) Nel caso di medicinali di origine biologica, quali i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue o plasma umano, i requisiti del presente modulo

possono richiedere un adattamento ai singoli prodotti; per tale motivo il richiedente deve motivare il programma delle prove eseguite.

Nella definizione di tale programma si terrà conto degli elementi seguenti:

tutte le prove per le quali è prevista una somministrazione ripetuta del prodotto devono tener conto dell'eventuale induzione di anticorpi e interferenza da anticorpi;

valutazione dell'opportunità di esaminare la funzione riproduttiva, la tossicità embrio-fetale e perinatale, il potenziale mutageno e cancerogeno. Qualora i componenti incriminati non fossero la/ e sostanza/e attiva/e, lo studio può essere sostituito dalla convalida dell'eliminazione dei componenti in questione.

(3) Occorre esaminare la tossicità e la farmacocinetica di un eccipiente utilizzato per la prima volta in campo farmaceutico.

(4) Qualora sussista la possibilità di una degradazione significativa del medicinale durante la conservazione, occorre esaminare la tossicologia dei prodotti di degradazione.

4.2.1. Farmacologia

Lo studio di farmacologia deve essere condotto seguendo due impostazioni distinte.

- Nella prima devono essere indagate e descritte adeguatamente le azioni relative all'impiego terapeutico proposto. Ove possibile, vanno usate determinazioni riconosciuti e convalidati, sia in vivo che in vitro. Le nuove tecniche sperimentali devono essere descritte in dettaglio, in modo che si possano ripetere. I risultati vanno presentati in forma quantitativa, utilizzando ad esempio curve dose-effetto, tempo-effetto, ecc. Confronti con dati relativi ad una o più sostanze con azione terapeutica analoga vanno effettuati ogniqualvolta sia possibile.

- Nella seconda il richiedente deve indagare i potenziali effetti farmacodinamici indesiderati della sostanza sulle funzioni fisiologiche. Le indagini vanno eseguite con esposizioni entro i limiti terapeutici previsti e al di sopra di essi. Le tecniche sperimentali, ove non siano quelle abitualmente impiegate, devono essere descritte in dettaglio in modo che si possano ripetere e lo sperimentatore deve dare la dimostrazione della loro validità. Qualsiasi sospetta modifica delle risposte derivante da ripetute somministrazioni della sostanza deve essere indagata.

Quanto all'interazione farmacodinamica di medicinali, i test sulle associazioni di sostanze attive possono scaturire da premesse farmacologiche o da indicazioni dell'effetto terapeutico. Nel primo caso lo studio farmacodinamico deve mettere in luce le interazioni che rendono l'associazione stessa raccomandabile per l'uso terapeutico. Nel secondo caso, poiché la motivazione scientifica dell'associazione deve essere fornita dalla sperimentazione terapeutica, si deve verificare se gli effetti che si attendono dall'associazione siano verificabili sull'animale, e controllare almeno l'importanza degli effetti collaterali.

4.2.2. Farmacocinetica

S'intende per farmacocinetica lo studio della sorte che la sostanza attiva e i suoi metaboliti subiscono negli organismi. Essa comprende lo studio dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo (biotrasformazione) e dell'escrezione di tali sostanze.

Lo studio di queste diverse fasi può essere effettuato soprattutto con metodi fisici, chimici o eventualmente biologici, nonché mediante la rilevazione dell'effettiva attività farmacodinamica della sostanza stessa.

Le informazioni relative alla distribuzione e all'eliminazione occorrono in tutti i casi in cui tali indicazioni sono indispensabili per stabilire la dose per l'uomo, nonché per le sostanze chemioterapiche (antibiotici, ecc.) e per quei prodotti il cui uso è basato su effetti non farmacodinamici (ad esempio numerosi mezzi diagnostici, ecc.).

Gli studi in vitro possono essere favoriti dalla possibilità di utilizzare materiale umano per confrontarlo con quello animale (legame proteico, metabolismo, interazione farmaco-farmaco). Per tutte le sostanze farmacologicamente attive è necessario l'esame farmacocinetico. Nel caso di nuove associazioni di sostanze note e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le indagini farmacocinetiche possono non essere richieste, qualora le prove tossicologiche e le sperimentazioni terapeutiche lo giustifichino.

Il programma farmacocinetico deve essere concepito in modo da consentire il confronto e l'estrapolazione tra l'uomo e l'animale.

4.2.3. Tossicologia

a) Tossicità per somministrazione unica

Una prova di tossicità per somministrazione unica è uno studio qualitativo e quantitativo delle reazioni tossiche che possono risultare da una somministrazione unica della sostanza o delle sostanze attive contenute nel medicinale, nelle proporzioni e nello stato chimicofisico in cui sono presenti nel prodotto stesso.

La prova di tossicità per somministrazione unica deve essere eseguita conformemente ai pertinenti orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

b) Tossicità per somministrazioni ripetute

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute servono a mettere in evidenza le alterazioni funzionali e/o anatomo-patologiche conseguenti alla somministrazione ripetuta della sostanza o dell'associazione delle sostanze attive sotto esame, e a stabilire la relazione di tali alterazioni con la posologia.

In linea generale è utile che vangano fatte due prove, una a breve termine, di durata compresa tra due e quat-

tro settimane, e una a lungo termine, di durata dipendente dalle condizioni di uso clinico. Quest'ultima prova serve a descrivere gli effetti potenzialmente avversi cui occorre prestare attenzione negli studi clinici. La durata è stabilita nei pertinenti orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

c) Genotossicità

Lo studio del potenziale mutageno e clastogeno ha lo scopo di rivelare eventuali cambiamenti prodotti da una sostanza sul materiale genetico di individui o di cellule. Le sostanze mutagene possono costituire un pericolo per la salute, perché l'esposizione ad esse può indurre mutazioni di linea germinale, con la possibilità di disfunzioni congenite e il rischio di mutazioni somatiche, comprese quelle cancerogene. Questi studi sono obbligatori per ogni nuova sostanza.

d) Cancerogenicità Abitualmente vengono richieste sperimentazioni atte a rivelare effetti cancerogeni:

1. Tali studi devono essere eseguiti per ogni medicinale di cui si prevede un uso clinico per un lungo periodo della vita del paziente, costante oppure ripetuto in modo intermittente.

2. Questi studi sono raccomandati per alcuni medicinali, qualora sussistano timori di effetti cancerogeni, ad esempio risalenti a prodotti della stessa classe o di struttura analoga, o a riscontri di studi sulla tossicità per somministrazioni ripetute.

3. Non sono necessari studi di composti inequivocabilmente genotossici, perché vengono ritenuti cancerogeni trasversalmente alle specie e fattori di rischio per l'uomo. Se si vuole somministrare all'uomo in modo cronico un medicinale di questo tipo, può essere necessario uno studio cronico per individuare effetti cancerogeni precoci.

e) Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Le indagini sugli eventuali effetti nocivi sulla fertilità maschile e femminile nonché sulla prole vanno effettuate con test adeguati.

Esse comprendono studi degli effetti sulla fertilità maschile o femminile adulta, studi degli effetti tossici e teratogeni in tutte le fasi dello sviluppo, dal concepimento alla maturità sessuale, nonché studi degli effetti latenti, quando il medicinale in esame viene somministrato alla femmina durante la gravidanza.

La non realizzazione di tali prove deve essere debitamente motivata.

A seconda delle indicazioni d'uso del medicinale, si possono autorizzare ulteriori studi sullo sviluppo quando si somministra il medicinale alla progenie.

Gli studi di tossicità embrio-fetale vanno di norma condotti su due specie di mammiferi, una delle quali non roditrice. Gli studi peri- e postnatali devono essere condotti su almeno una specie. Laddove una determinata specie presenta per un dato medicinale un metabolismo analogo a quello dell'uomo, sarebbe opportuno inserire tale specie nella prova. Una delle specie utilizzate dovrebbe inoltre corrispondere alla specie utilizzata per gli studi di tossicità per somministrazione ripetuta.

Il disegno dello studio è determinato tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la domanda viene presentata.

f) Tolleranza locale

Gli studi della tolleranza locale devono individuare se i medicinali (sia le sostanze attive che gli eccipienti) sono tollerati nei punti del corpo che possono entrare in contatto con il medicinale a seguito della sua somministrazione nell'uso clinico. Le prove effettuate devono garantire una distinzione tra gli effetti meccanici della somministrazione, oppure un'azione meramente fisicochimica del prodotto, e gli effetti tossicologici o farmacodinamici.

Le prove di tolleranza locale devono essere eseguite con il preparato sviluppato per l'uso umano, utilizzando il veicolo e/o gli eccipienti per trattare il/i gruppo/i di controllo. All'occorrenza vanno inclusi i controlli positivi e le sostanze di riferimento.

Le prove di tolleranza locale (scelta delle specie, durata, frequenza, via di somministrazione, dosi) devono essere progettate tenendo conto del problema da indagare e delle condizioni di somministrazione proposte per l'uso clinico. Se rilevante, occorre controllare la reversibilità delle lesioni locali.

Gli studi sull'animale possono essere sostituiti con prove in vitro convalidate, a condizione che i risultati delle prove siano di qualità e utilità equivalenti per la valutazione di sicurezza.

Per i prodotti chimici applicati alla pelle (ad esempio cutanei, rettali, vaginali) il potenziale sensibilizzante deve essere valutato con almeno uno dei metodi attualmente disponibili (il test sulle cavie o il test sui linfonodi locali).

5. Modulo 5: Relazioni sugli studi clinici

5.1. *Formato e presentazione*

L'impostazione generale del modulo 5 è la seguente:

- Indice delle relazioni di studi clinici
- Elenco sotto forma di tabelle di tutti gli studi clinici

Relazioni di studi clinici

- Relazioni di studi biofarmaceutici
- Relazioni di studi di biodisponibilità
- Relazioni di studi comparativi di biodisponibilità e di bioequivalenza
- Relazioni di studi di correlazione in vitro-in vivo
- Relazioni di metodi bioanalitici e analitici

Relazioni di studi in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani

- Relazioni di studi di legame alle proteine plasmatiche
- Relazioni di studi di metabolismo epatico e di interazione
- Relazioni di studi con uso di altri biomateriali umani

Relazioni di studi farmacocinetici sull'uomo

- Relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su soggetti sani
- Relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su pazienti
- Relazioni di studi farmacocinetici sul fattore intrinseco
- Relazioni di studi farmacocinetici sul fattore estrinseco
- Relazioni di studi farmacocinetici di popolazione

Relazioni di studi farmacodinamici sull'uomo

- Relazioni di studi farmacodinamici e farmacocinetici/farmacodinamici su soggetti sani
- Relazioni di studi farmacodinamici e farmacocinetici/farmacodinamici su pazienti

Relazioni di studi sull'efficacia e la sicurezza

- Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione asserita
- Relazioni di studi clinici non controllati
- Relazioni di analisi di dati relativi a più di uno studio, comprese analisi formali integrate, metanalisi ed analisi di collegamento
- Altre relazioni di studi

Relazioni di esperienze successive all'immissione in commercio

- Bibliografia

5.2. *Contenuto: princìpi e requisiti fondamentali*

Occorre prestare particolare attenzione agli elementi che seguono.

a) Le informazioni cliniche da fornire ai sensi dell'articolo 8, comma 3 lettera *l)*, numero 3 del presente decreto (articolo 8, paragrafo 3, lettera *i)* della direttiva 2001/83/CE) e dell'articolo 10, comma 1 del presente decreto (articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE) devono consentire il formarsi di un parere sufficientemente fondato e scientificamente valido sulla rispondenza del medicinale ai criteri previsti per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Per questo motivo è fondamentale che siano comunicati i risultati di tutte le sperimentazioni cliniche effettuate, tanto favorevoli che sfavorevoli.

b) Le sperimentazioni cliniche devono sempre essere precedute da sufficienti prove tossicologiche e farmacologiche eseguite sull'animale secondo le disposizioni del modulo 4 del presente allegato. L'investigatore deve prendere conoscenza delle conclusioni dell'esame farmacologico e tossicologico e pertanto il richiedente deve quanto meno fornirgli il fascicolo dell'investigatore, comprendente tutte le pertinenti informazioni note prima dell'esecuzione della sperimentazione clinica, compresi eventuali dati chimici, farmacologici e biologici, nonché dati tossicologici, farmacocinetici e farmacodinamici derivati dagli animali, e i risultati di precedenti sperimentazioni cliniche con dati in grado di giustificare il tipo, le dimensioni e la durata della prova proposta; le relazioni farmacologiche e tossicologiche complete devono essere fornite su richiesta. Nel caso di materiale di origine umana o animale occorre utilizzare tutti i mezzi necessari per accertarsi che prima dell'inizio della sperimentazione il materiale sia esente dalla trasmissione di agenti infettivi.

c) I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio devono garantire che i documenti delle sperimentazioni cliniche importanti (soprattutto i moduli per i «case reports»), diversi dalla documentazione medica sui soggetti, siano conservati dai proprietari dei dati:

- per almeno 15 anni dopo il completamento o l'interruzione della sperimentazione,
- per almeno 2 anni dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio più recente nella Comunità europea e se non sono in corso né sono previste domande di immissione in commercio nella Comunità europea,
- per almeno 2 anni dopo l'interruzione ufficiale dello sviluppo clinico del prodotto sperimentale.

La documentazione medica dei soggetti andrà conservata ai sensi della legislazione applicabile e per il periodo massimo previsto dall'ospedale, l'istituto o il laboratorio privato.

I documenti possono essere tuttavia conservati per periodi più lunghi, qualora sia previsto dalle prescrizioni regolamentari applicabili o da un accordo con lo sponsor, che ha la responsabilità di avvertire l'ospedale, l'istituto o il laboratorio quando non è più necessario conservare i documenti.

Lo sponsor o altro proprietario dei dati conserva tutta la documentazione relativa alla sperimentazione per tutta la durata dell'autorizzazione del prodotto. Questa documentazione comprende: il protocollo, compreso il razionale, gli obiettivi e il modello statistico, nonché la metodologia di esecuzione della sperimentazione, con le condizioni in cui essa è stata eseguita unitamente ad indicazioni particolareggiate in merito a: il prodotto oggetto di sperimentazione, il medicinale di riferimento e/o il placebo utilizzati; le procedure operative standard; tutti i pareri scritti sul protocollo e sulle procedure; il fascicolo dell'investiga-

tore; i moduli per i «case reports» per ogni soggetto sottoposto a sperimentazione; la relazione finale; eventuale/i certificato/i di verifica dello studio. Lo sponsor o il proprietario successivo deve conservare la relazione finale per un periodo di cinque anni dopo la scadenza dell'autorizzazione del medicinale.

Per le sperimentazioni effettuate nella Comunità europea inoltre il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve prendere ulteriori provvedimenti per archiviare la documentazione conformemente alle disposizioni del D.lg.vo 24 giugno 2003, n. 211 (direttiva 2001/20/CE e relativi orientamenti/linee guida particolareggiati d'attuazione).

Vanno documentati tutti i cambiamenti di proprietà dei dati.

Tutti i dati e documenti devono essere immediatamente disponibili su richiesta delle autorità competenti.

d) Le informazioni relative ad ogni sperimentazione clinica devono contenere sufficienti particolari per consentire la formazione di un giudizio obiettivo, come:

- il protocollo, compreso il razionale, gli obiettivi e il modello statistico, nonché la metodologia della sperimentazione, le condizioni in cui è stata eseguita, unitamente ad indicazioni particolareggiate in merito al prodotto oggetto di prova
- eventuale/i certificato/i di verifica dello studio
- elenco dell'/degli investigatore/i; per ciascun investigatore occorre fornire nome, indirizzo, titoli, qualifiche e compiti clinici, nonché indicare dove è stata eseguita la prova e presentare le informazioni separate per ogni singolo paziente, compreso il modulo per i «case reports» per ogni soggetto sottoposto a prova
- la relazione finale firmata dall'investigatore e, nel caso di sperimentazioni multicentriche, da tutti gli investigatori o dall'investigatore (principale) di coordinamento.

e) I dati particolareggiati delle sperimentazioni cliniche di cui sopra devono essere trasmessi alle autorità competenti. Tuttavia, d'accordo con queste ultime, il richiedente potrà tralasciare parte delle informazioni suddette. La documentazione completa sarà comunque fornita immediatamente su richiesta.

L'investigatore dovrà infine trarre le proprie conclusioni pronunciandosi, nel quadro della sperimentazione, sulla sicurezza del prodotto in condizioni normali d'uso, sulla tolleranza, sull'efficacia, con ogni precisazione utile in merito alle indicazioni e controindicazioni, alla posologia e durata media del trattamento, nonché eventualmente alle particolari precauzioni d'impiego e ai sintomi clinici per sovradosaggio. L'investigatore principale che presenta i risultati di uno studio multicentrico deve formulare nelle sue conclusioni un parere a nome di tutti i centri in merito alla sicurezza e all'efficacia del medicinale oggetto dello studio.

f) Le osservazioni cliniche devono essere riassunte per ogni sperimentazione indicando:

1) il numero dei soggetti trattati, ripartiti per sesso;

2) la scelta e la composizione per età dei gruppi di pazienti sottoposti a sperimentazione e le prove comparative;

3) il numero dei pazienti che hanno interrotto la sperimentazione prima del termine, nonché i motivi dell'interruzione;

4) in caso di sperimentazioni controllate, svolte nelle condizioni sopraindicate, se il gruppo di controllo:

- non sia stato sottoposto ad alcun trattamento terapeutico
- abbia ricevuto un placebo
- abbia ricevuto un altro medicinale di effetto noto
- abbia ricevuto un trattamento non farmacologico

5) la frequenza degli effetti collaterali negativi constatati;

6) precisazioni sui soggetti a rischio maggiore, per esempio anziani, bambini, donne gestanti o in periodo mestruale, o soggetti il cui particolare stato fisiologico o patologico deve essere tenuto in considerazione;

7) parametri o criteri di valutazione dell'efficacia e i risultati espressi secondo tali parametri;

8) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute.

g) L'investigatore inoltre deve sempre segnalare le osservazioni fatte su:

1) Gli eventuali fenomeni di assuefazione, di farmacodipendenza o di sindrome da astinenza;

2) le interazioni accertate con altri farmaci somministrati contemporaneamente;

3) i criteri in base ai quali determinati pazienti sono stati esclusi dalle sperimentazioni;

4) eventuali casi di decesso verificatisi durante la sperimentazione o nel periodo susseguente.

h) Le informazioni relative ad una nuova associazione di sostanze medicinali devono essere identiche a quelle prescritte per un nuovo medicinale e giustificare l'associazione sotto l'aspetto della sicurezza ed efficacia.

i) La mancanza totale o parziale di dati deve essere giustificata. Quando nel corso delle sperimentazioni si producono effetti imprevisti, occorre eseguire ed analizzare ulteriori prove precliniche, tossicologiche e farmacologiche.

j) Nel caso di medicinali destinati ad una somministrazione prolungata occorre fornire ragguagli sulle eventuali modifiche intervenute nell'azione farmacologica dopo somministrazione ripetuta, nonché sulla fissazione della posologia a lungo termine.

5.2.1. Relazioni sugli studi biofarmaceutici

Occorre presentare relazioni sugli studi comparativi di biodisponibilità, di bioequivalenza, nonché relazioni di studi di correlazione in vitro e in vivo e di metodi bioanalitici e analitici.

All'occorrenza va inoltre effettuata una valutazione della biodisponibilità per dimostrare la bioequivalenza tra i medicinali di cui all'articolo 10, paragrafo 1, lettera *a)*.

5.2.2. Relazioni sugli studi effettuati in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani

Ai fini del presente allegato per biomateriali umani s'intendono proteine, cellule, tessuti e materiali correlati di origine umana usati in vitro o ex vivo per valutare le proprietà farmacocinetiche delle sostanze farmaceutiche.

Sotto questo profilo occorre presentare relazioni sugli studi di legame alle proteine plasmatiche, di metabolismo epatico e di interazione delle sostanze attive, nonché di studi con uso di altri biomateriali umani.

5.2.3. Relazioni di studi farmacocinetici sull'uomo

a) Occorre descrivere le seguenti caratteristiche farmacocinetiche:

- assorbimento (velocità e quantità),
- distribuzione,
- metabolismo,
- escrezione.

Occorre descrivere le caratteristiche clinicamente significative, comprese le implicazioni dei dati cinetici sul regime posologico, in particolare per i pazienti a rischio, nonché le differenze tra l'uomo e le specie animali utilizzate nel corso degli studi preclinici.

Oltre ai normali studi farmacocinetici a campionatura multipla, anche le analisi farmacocinetiche di popolazione basate su campionamento ridotto durante gli studi clinici possono servire ad affrontare i problemi del contributo di fattori intrinseci ed estrinseci alla variabilità nella relazione posologia/ risposta farmacocinetica. Vanno presentate relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su soggetti sani e su pazienti, relazioni di studi farmacocinetici di valutazione dei fattori intrinseci ed estrinseci, nonché relazioni di studi farmacocinetici sulla popolazione.

b) Se il medicinale deve essere correttamente impiegato simultaneamente con altri medicinali, si devono fornire informazioni sulle prove di somministrazione congiunta effettuate per mettere in evidenza eventuali modifiche dell'azione farmacologica.

Devono essere studiate le interazioni farmacocinetiche tra la sostanza attiva e altri medicinali o sostanze.

5.2.4. Relazioni sugli studi farmacodinamici sull'uomo

a) Occorre dimostrare l'azione farmacodinamica correlata con l'efficacia, comprendendo:

- la relazione dose-risposta e il suo sviluppo nel tempo,
- la motivazione della posologia e delle condizioni di somministrazione,
- se possibile, le modalità d'azione.

Occorre descrivere l'azione farmacodinamica non correlata con l'efficacia.

L'accertamento di effetti farmacodinamici nell'uomo non è di per sé sufficiente per trarre conclusioni circa un particolare effetto terapeutico potenziale.

b) Se il medicinale deve essere normalmente impiegato in concomitanza con altri medicinali, si devono fornire informazioni sulle prove di somministrazione congiunta effettuate per mettere in evidenza eventuali modifiche dell'azione farmacologica.

Devono essere indagate le interazioni farmacodinamiche tra la sostanza attiva e altri medicinali o sostanze.

5.2.5. Relazioni sugli studi sull'efficacia e la sicurezza

5.2.5.1. Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione richiesta

In generale, le sperimentazioni cliniche vanno effettuate sotto forma di «prove cliniche controllate» se possibile, randomizzate e se opportuno contro placebo e contro un medicinale noto di riconosciuto valore terapeutico; ogni diverso disegno di studio deve essere giustificata. Il trattamento dei gruppi di controllo varia caso per caso e dipende anche da considerazioni di carattere etico e dall'area terapeutica; così a volte può essere più interessante confrontare l'efficacia di un nuovo medicinale con quella di un medicinale affermato di comprovato valore terapeutico, piuttosto che con l'effetto di un placebo.

(1) Nella misura del possibile, ma soprattutto quando si tratta di sperimentazioni in cui l'effetto del medicinale non è obiettivamente misurabile, si devono porre in atto i mezzi necessari per evitare bias, ricorrendo anche alla randomizzazione e ai metodi in ceco.

(2) Il protocollo della sperimentazione deve comprendere una descrizione completa dei metodi statistici da utilizzare, il numero e i motivi che giustificano l'inclusione dei pazienti (compresi i calcoli sulla potenza dello studio), il livello di significatività da utilizzare e la descrizione dell'unità statistica. Occorre documentare le misure adottate per evitare bias, in particolare i metodi di randomizzazione. La partecipazione di un gran numero di pazienti ad una sperimentazione non deve in nessun caso essere considerata atta a sostituire uno studio adeguatamente controllato.

I dati di sicurezza devono essere verificati tenendo conto degli orientamenti/linee guida pubblicati dalla Commissione, prestando particolare attenzione ad eventi che hanno prodotto modifiche di posologia o necessità di somministrazione simultanea di medicinali, eventi avversi gravi, eventi che causano interruzioni e decessi. I pazienti o gruppi di pazienti a maggior rischio vanno identificati e occorre prestare particolare attenzione a pazienti potenzialmente vulnerabili che possono essere presenti in numero ridotto, ad esempio bambini, donne in gravidanza, anziani vulnerabili con evidenti anomalie del metabolismo o dell'escrezione, ecc. L'implicazione della valutazione di sicurezza sugli eventuali usi del medicinale deve essere descritta.

5.2.5.2. Relazioni sugli studi clinici non controllati, relazioni di analisi di dati relativi a più di uno studio e altre relazioni di studi clinici.

Occorre fornire queste relazioni.

5.2.6. Relazioni sull'esperienza successiva all'immissione in commercio

Se il medicinale è già autorizzato in paesi terzi, occorre fornire le informazioni riguardanti le reazioni avverse a tale medicinale e ad altri medicinali contenenti la/e stessa/e sostanza/e attiva/e, eventualmente con riferimento ai tassi di utilizzo.

5.2.7. Moduli per i «case reports» la relazione delle prove ed elenchi dei singoli pazienti

Quando vengono trasmessi conformemente ai pertinenti orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia, i moduli per i «case reports» e gli elenchi dei dati sui singoli pazienti vanno forniti e presentati nello stesso ordine delle relazioni di studi clinici e classificati per studio.

Parte II

DOSSIER SPECIFICI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - REQUISITI SPECIFICI

Alcuni medicinali presentano caratteristiche specifiche tali che tutti i requisiti relativi alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, di cui alla parte I del presente allegato, vanno adattati. Per tener conto di queste particolari situazioni i richiedenti devono attenersi ad una presentazione adeguata ed adattata del dossier.

1. Impiego medico ben noto

Per i medicinali la/e cui sostanza/e attiva/e ha/hanno avuto un «impiego medico ben noto» ai sensi dell'articolo 11 del presente decreto (articolo 10 bis della direttiva 2004/27/CE che modifica la direttiva 2001/83) e presentano un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza, si applicano le seguenti regole specifiche.

Il richiedente presenta i moduli 1, 2 e 3 descritti nella parte I del presente allegato.

Quanto ai moduli 4 e 5, una bibliografia scientifica particolareggiata deve affrontare le caratteristiche cliniche e non cliniche.

Per dimostrare l'impiego medico ben noto, vanno applicate le seguenti regole:

a) I fattori da considerare per stabilire che i componenti di un medicinale sono d'impiego medico ben noto sono:

- l'arco di tempo durante il quale una sostanza è stata utilizzata,
- gli aspetti quantitativi dell'uso della sostanza,
- il grado di interesse scientifico nell'uso della sostanza (in base alla letteratura scientifica pubblicata), e
- la coerenza delle valutazioni scientifiche.

Pertanto possono essere necessari tempi diversi per stabilire l'impiego medico ben noto di sostanze differenti. In ogni caso però il periodo minimo necessario per stabilire se un componente di un medicinale sia d'impiego medico ben noto è di almeno 10 anni dal primo uso sistematico e documentato nella Comunità della sostanza in questione come medicinale.

b) La documentazione presentata dal richiedente deve coprire ogni aspetto della valutazione di sicurezza e/o efficacia e deve contenere, o rifarsi ad, un'analisi della letteratura pertinente, ivi compresi studi precedenti e successivi all'immissione in commercio e contributi scientifici pubblicati relativi a studi epidemiologici, in particolare di tipo comparativo. Si deve presentare tutta la documentazione esistente, sia questa favorevole o sfavorevole. Riguardo alle norme sull'«impiego medico ben noto», è in particolare necessario chiarire che i «riferimenti bibliografici» ad altre fonti probanti (studi posteriori alla commercializzazione, studi epidemiologici, ecc.) e non solo a dati relativi ai test e alle sperimentazioni possano costituire prove valide della sicurezza e dell'efficacia di un prodotto se una domanda spiega e giustifica in modo soddisfacente l'uso di tali fonti d'informazione.

c) Occorre prestare particolare attenzione alle eventuali lacune nelle informazioni e spiegare perché l'efficacia del prodotto si possa considerare accettabile sotto il profilo della sicurezza e/o dell'efficacia nonostante l'assenza di alcuni studi.

d) Le rassegne non cliniche e/o cliniche devono spiegare la rilevanza di tutti i dati presentati concernenti un prodotto diverso da quello che s'intende mettere in commercio. Si deve giudicare se tale prodotto possa essere considerato simile a quello da autorizzare nonostante le differenze esistenti.

e) L'esperienza successiva all'immissione in commercio acquisita con altri prodotti contenenti gli stessi componenti assume particolare rilievo e i richiedenti devono attribuirle particolare importanza.

2. Medicinali essenzialmente simili

a) Le domande ai sensi dell'articolo 13 del presente decreto (articolo 10 quater della direttiva 2001/83/CE come modificata dalla direttiva 2004/27/CE) devono contenere i dati di cui ai moduli 1, 2 e 3 della parte I del presente allegato, a condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio originale abbia consentito al richiedente di fare riferimento al contenuto dei suoi moduli 4 e 5.

b) Le domande ai sensi dell'articolo 10 del presente decreto (articolo 10 della direttiva 2001/83/CE come modificata dalla direttiva 2004/27/CE medicinali generici) devono contenere i dati di cui ai moduli 1, 2 e 3 della parte I del presente allegato, unitamente ai dati che dimostrano la biodisponibilità e la bioequivalenza con il medicinale originale, a condizione che quest'ultimo non sia un medicinale di origine biologica (v. parte II, modulo 4, medicinali simili di origine biologica).

Per questi prodotti le rassegne e i riassunti clinici e non clinici devono evidenziare in particolare i seguenti elementi:

- i motivi per cui si asserisce la natura essenzialmente simile;
- un riassunto delle impurezze presenti in lotti della/e sostanza/e attiva/e e nel medicinale finito (e, se pertinente, i prodotti di degradazione che si formano durante la conservazione), di cui si propone l'uso nel prodotto da commercializzare insieme a una valutazione di tali impurezze;
- una valutazione degli studi di bioequivalenza o il motivo per cui tali studi non sono stati eseguiti con riferimento agli orientamenti/linee guida «Studio di biodisponibilità e bioequivalenza»;
- un aggiornamento sulle letteratura pubblicata che interessano la sostanza e la domanda in oggetto. A questo scopo si possono commentare articoli di riviste di livello riconosciuto;
- ogni affermazione riportata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto non nota o non dedotta dalle proprietà del medicinale e/o della sua categoria terapeutica deve essere discussa nelle rassegne/ sommari non clinici/clinici e deve essere comprovata dalla letteratura pubblicità e/o da studi complementari;
- eventualmente, ulteriori dati atti a dimostrare l'equivalenza sotto il profilo della sicurezza e dell'efficacia di diversi sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata, che deve essere fornita dal richiedente che sostiene la natura essenzialmente simile alla sostanza attiva esistente.

3. Dati complementari richiesti in situazioni specifiche

Qualora la sostanza attiva di un medicinale essenzialmente simile contenga la stessa parte terapeuticamente attiva del medicinale originale autorizzato associata ad un diverso sale/estere composto/derivato, occorre comprovare che non vi sono cambiamenti della farmacocinetica della parte attiva, della farmacodinamica e/o della tossicità che potrebbero mutarne il profilo di sicurezza/efficacia. Se ciò non si verifica, tale associazione va considerata come nuova sostanza attiva.

Qualora un medicinale sia destinato ad un diverso uso terapeutico, o presentato in una forma farmaceutica diversa, o somministrato per vie diverse o in dosi diverse o con una posologia diversa, occorre fornire i risultati delle pertinenti prove tossicologiche, farmacologiche e/o sperimentazioni cliniche.

4. Medicinali di origine biologica simili

Le disposizioni di cui all'articolo 10, commi 7 del presente decreto (articolo 10, paragrafo 4 della direttiva 2001/83/CE come modificata dalla direttiva 2004/27/CE) possono non essere sufficienti nel caso di medicinali di origine biologica. Se le informazioni richieste nel caso di prodotti essenzialmente simili (medicinali generici) non consentono di dimostrare che due medicinali di origine biologica sono simili, occorre fornire dati complementari, attinenti in particolare al profilo tossicologico e clinico.

Se un medicinale biologico, definito nella parte I, paragrafo 3.2 di questo allegato, che fa riferimento a un medicinale originale che aveva ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nella Comunità, è oggetto di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio da un richiedente indipendente dopo la scadenza del periodo di protezione dei dati, occorre seguire la seguente impostazione.

- Le informazioni da fornire non devono limitarsi ai moduli 1, 2 e 3 (dati farmaceutici, chimici e biologici), integrati da dati di bioequivalenza e biodisponibilità. Il tipo e la quantità di dati da aggiungere (tossicologici, altri dati non clinici e dati clinici adeguati) devono essere stabiliti caso per caso ai sensi dei relativi orientamenti/linee guida scientifici/e.
- Vista la diversità dei medicinali di origine biologica, la necessità di determinati studi di cui ai moduli 4 e 5 va stabilita dall'autorità competente, tenendo conto delle caratteristiche specifiche di ogni singolo medicinale.

I principi generali da applicare sono contenuti in orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia, che tengono conto delle caratteristiche del medicinale di origine biologica interessato. Se il medicinale originariamente autorizzato ha più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del medicinale che si sostiene essere

simile devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ciascuna delle indicazioni asserite.

5. Medicinali ad associazione fissa

Le domande ai sensi dell'articolo 12 del presente decreto (articolo 10 ter della direttiva 2001/83/CE come modificata dalla direttiva 2004/27/CE) devono riferirsi a nuovi medicinali composti da almeno due sostanze attive non precedentemente autorizzate come medicinale ad associazione fissa. Per queste domande occorre presentare un dossier completo (moduli da 1 a 5) per i medicinali ad associazione fissa. Se possibile, occorre presentare informazioni relative ai siti di fabbricazione e alla valutazione di sicurezza per gli agenti avventizi.

6. Documentazione per domande in circostanze eccezionali

Quando, come dispone l'articolo 33 del presente decreto (articolo 22 della direttiva 2001/83/CE) il richiedente può dimostrare di non essere in grado di fornire dati completi sull'efficacia e la sicurezza del medicinale nelle normali condizioni d'impiego in quanto:

- i casi per i quali sono indicati i medicinali in questione sono tanto rari che non si può ragionevolmente pretendere dal richiedente che fornisca riscontri completi, oppure
- l'attuale grado di sviluppo delle conoscenze scientifiche non consente di raccogliere informazioni complete, oppure
- i principi di deontologia medica generalmente ammessi vietano di raccogliere tali informazioni,

l'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata ad alcune specifiche condizioni:

- il richiedente deve portare a termine un determinato programma di studi entro un periodo di tempo stabilito dall'autorità competente; in base ai risultati ottenuti si procede ad una nuova valutazione del profilo rischi/beneficio,
- il medicinale considerato deve essere venduto solo su prescrizione medica e in taluni casi la sua somministrazione può avvenire soltanto sotto stretto controllo medico, possibilmente in ambiente ospedaliero e, in caso di radiofarmaci, da una persona autorizzata,
- il foglietto illustrativo e tutte le altre informazioni mediche devono richiamare l'attenzione del medico curante sul fatto che le conoscenze disponibili sul medicinale considerato sotto determinati aspetti non sono ancora sufficienti.

7. Domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio

Per domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio s'intendono domande di autorizzazione all'immissione i cui moduli 4 e/o 5 consistono di una combinazione di relazioni di studi non clinici e/o clinici limitati eseguiti dal richiedente, e di riferimenti bibliografici. La composizione di tutti gli altri moduli è conforme alle indicazioni della parte I del presente allegato. L'autorità competente decide caso per caso se accettare il formato presentato dal richiedente.

Parte III

MEDICINALI PARTICOLARI

Questa parte riporta le disposizioni specifiche relative alla natura dei medicinali propriamente identificati.

1. Medicinali di origine biologica

1.1. *Medicinali derivati dal plasma*

Per i medicinali derivati dal sangue o plasma umano e in deroga alle disposizioni del modulo 3, i requisiti di cui alle «Informazioni relative alle materie prime e ai materiali sussidiari», per le materie prime composte da sangue/plasma umano possono essere sostituite da un master file del plasma certificato ai sensi della presente parte.

a) Principi

Ai fini del presente allegato:

- Per master file del plasma s'intende una documentazione a sé stante separata dal dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, che fornisce ogni dettagliata informazione pertinente alle caratteristiche di tutto il plasma umano utilizzato come materia prima e/o sussidiaria per la fabbricazione di frazioni intermedie/ sottofrazioni componenti dell'eccipiente e della/e sostanza/e attiva/e, che sono parte dei medicinali o dei dispositivi medici di cui al decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 come modificato dal D.lg.vo 31 ottobre 2002, n. 271 (direttiva 2000/70/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 novembre 2000, che modifica la direttiva 93/42/CEE del Consiglio per quanto riguarda i dispositivi medici che incorporano derivati stabili del sangue o del plasma umano). Ogni centro o stabilimento di frazionamento/lavorazione di plasma umano deve predisporre e tenere aggiornate il complesso di informazioni dettagliate e pertinenti cui si riferisce il master file del plasma.
- Il master file del plasma va presentato all'Agenzia europea o all'autorità competente nazionale - Agenzia italiana del farmaco (AIFA) - secondo le modalità dalla stessa eventualmente indicate da chi chiede l'autorizzazione a commercializzare o dal titolare di tale autorizzazione. Se il richiedente e il titolare di siffatta autorizzazione non coincidono con il titolare del master file del plasma, il master file del plasma va messo a disposizione del richiedente o del titolare dell'autorizzazione affinché lo presenti all'autorità competente.

Il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si assumono comunque la responsabilità del medicinale.

- L'autorità competente che valuta l'autorizzazione all'immissione in commercio attende che l'Agenzia europea rilasci il certificato prima di prendere una decisione sulla domanda.

- Ogni dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, tra i cui componenti vi è un derivato del plasma umano, deve fare riferimento al master file del plasma corrispondente al plasma utilizzato come materia prima/sussidiaria.

b) Contenuto

Ai sensi di quanto disposto dall'articolo 109 della direttiva 2001/83/CE, emendato dalla direttiva 2002/98/CE per quanto si riferisce ai requisiti dei donatori e agli esami delle donazioni, il master file del plasma deve contenere informazioni sul plasma utilizzato come materia prima/sussidiaria, trattando specificamente di:

(1) Origine del plasma

(i) informazioni sui centri o stabilimenti di raccolta del sangue/plasma, con relative ispezioni e autorizzazioni, e dati epidemiologici sulle infezioni trasmissibili per via ematica.

(ii) informazioni sui centri o stabilimenti in cui si eseguono prove sulle donazioni e sui «plasma pool», con relative ispezioni e autorizzazioni.

(iii) criteri di selezione/esclusione dei donatori di sangue/plasma.

(iv) sistema operante che consente di individuare il percorso di ogni donazione dallo stabilimento di raccolta del sangue/plasma fino ai prodotti finiti e viceversa.

(2) Qualità e sicurezza del plasma

(i) conformità alle monografie della farmacopea europea.

(ii) prove sulle donazioni di sangue/plasma e sulle miscele per individuare agenti infettivi, con relative informazioni sulla metodica di analisi e, in caso di «plasma pool», dati di convalida dei test utilizzati.

(iii) caratteristiche tecniche delle sacche di raccolta del sangue e plasma, con relative informazioni sulle soluzioni anticoagulanti impiegate.

(iv) condizioni di conservazione e di trasporto del plasma.

(v) procedure relative alla tenuta dell'inventario e/o al periodo di quarantena.

(vi) caratterizzazione del «plasma pool».

(3) Sistema operante tra il fabbricante di medicinali derivati dal plasma e/o chi frazione/ lavora il plasma da un lato, e i centri o stabilimenti di raccolta e analisi del sangue/plasma dall'altro, che definisce le condizioni delle reciproche interazioni e le specificazioni stabilite.

Il master file del plasma deve inoltre fornire un elenco dei medicinali ad esso afferenti — sia che abbiano ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, sia che il processo d'autorizzazione sia in corso —, compresi i medicinali di cui al D.lg.vo 24 giugno 2003, n. 211, articolo 2 (articolo 2 della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio concernente l'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali ad uso umano).

c) Valutazione e certificazione

- Per i medicinali non ancora autorizzati, chi richiede l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta ad una autorità competente nazionale, secondo le modalità dalla stessa eventualmente indicate, un dossier completo, cui allega un master file del plasma separato, se non esiste già.

- L'Agenzia europea sottopone il master file del plasma ad una valutazione scientifica e tecnica. Una valutazione positiva comporta il rilascio di un certificato di conformità alla legislazione comunitaria del master file del plasma, cui sarà allegata la relazione di valutazione. Tale certificato si applica in tutta la Comunità. Per la procedura di certificazione del master file del plasma si fa riferimento alla linea guida CPMP/BWP/4463/03 del 26 febbraio 2004.

- Il master file del plasma sarà aggiornato e ricertificato ogni anno.

- Le modifiche dei termini di un master file del plasma introdotte successivamente devono seguire la procedura di valutazione di cui al regolamento (CE) n. 542/95 della Commissione concernente l'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione sul mercato che rientra nell'ambito del regolamento (CEE) n. 726/2004. Le condizioni per la valutazione di queste modifiche sono stabilite dal regolamento (CE) n. 1085/2003.

- In una seconda fase rispetto a quanto disposto al primo, secondo, terzo e quarto trattino, l'autorità competente che rilascerà o ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio tiene conto della certificazione, ricertificazione o modifica del master file del plasma relativo al/ai medicinale/i interessato/i.

- In deroga alle disposizioni del secondo trattino della presente lettera (valutazione e certificazione), qualora un master file del plasma corrisponda solo a medicinali derivati da sangue/plasma la cui autorizzazione all'immissione in commercio è limitata ad un unico Stato membro, la valutazione scientifica e tecnica di tale master file del plasma viene eseguita dalla competente autorità nazionale di tale Stato membro.

1.2. *Vaccini*

Per i vaccini per uso umano, in deroga alle disposizioni del modulo 3 sulla/e «Sostanza/e attiva/e», si applicano le seguenti prescrizioni se basate sull'uso di un sistema di master file dell'antigene del vaccino.

Il dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un vaccino diverso da quello antinfluenzale umano deve contenere un master file dell'antigene del vaccino per ciascun antigene costituente una sostanza attiva del vaccino stesso.

a) Principi.

Ai fini del presente allegato:

- Per master file dell'antigene del vaccino s'intende una parte a sé stante del dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio per un vaccino, che contiene tutte le pertinenti informazioni biologiche, farmaceutiche e chimiche relative a ciascuna sostanza attiva che fa parte del medicinale. La parte a sé stante può essere comune a uno o più vaccini monovalenti e/o polivalenti presentati dallo stesso richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

- Un vaccino può contenere uno o più antigeni distinti. In un vaccino vi sono tante sostanze attive quanti antigeni del vaccino.

- Un vaccino polivalente contiene almeno due antigeni distinti volti a prevenire una o più malattie infettive.

- Un vaccino monovalente contiene un unico antigene volto a prevenire un'unica malattia infettiva.

b) Contenuto.

Il master file dell'antigene del vaccino contiene le seguenti informazioni ricavate dalla parte corrispondente (sostanza attiva) del modulo 3 sui «Dati di qualità» descritto nella parte I del presente allegato:

Sostanza attiva

1. Informazioni generali, compresa la rispondenza alla relativa monografia della Farmacopea europea.

2. Informazioni sulla fabbricazione della sostanza attiva: sotto questa intestazione vanno compresi il processo di fabbricazione, le informazioni sulle materie prime e sui materiali sussidiari, le misure specifiche sulle valutazioni di sicurezza per le EST e gli agenti avventizi, gli impianti e le attrezzature.

3. Caratterizzazione della sostanza attiva

4. Controllo di qualità della sostanza attiva

5. Standard e materiali di riferimento

6. Contenitore e sistema di chiusura della sostanza attiva

7. Stabilità della sostanza attiva.

c) Valutazione e certificazione.

- Per i nuovi vaccini, contenenti un nuovo antigene, il richiedente deve presentare all'autorità nazionale competente un dossier completo di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio comprendente tutti i master file dell'antigene del vaccino corrispondenti ad ogni singolo antigene che fa parte del nuovo vaccino, se ancora non esistono master file per il singolo antigene di vaccino. L'Agenzia europea effettuerà una valutazione scientifica e tecnica di ogni master file di antigene di vaccino. In caso di valutazione positiva, essa rilascerà un certificato di conformità alla legislazione europea per ogni master file di antigene di vaccino, cui sarà allegata la relazione di valutazione. Tale certificato è valido in tutta la Comunità. Per la procedura di certificazione del master file dell'antigene del vaccino si fa riferimento alla linea guida EMEA/CPMP/4548/03/Final del 26 febbraio 2004.

- Le disposizioni del primo trattino si applicano anche a tutti i vaccini consistenti in una nuova combinazione di antigeni del vaccino, indipendentemente dal fatto che uno o più di tali antigeni siano o meno parte di vaccini già autorizzati nella Comunità.

- Le modifiche al contenuto di un master file dell'antigene del vaccino per un vaccino autorizzato nella Comunità sono soggette alla valutazione scientifica e tecnica da parte dell'Agenzia conformemente alla procedura di cui al regolamento (CE) n. 1085/2003 della Commissione. In caso di valutazione positiva l'Agenzia rilascia un certificato di conformità alla legislazione comunitaria relativo al master file dell'antigene del vaccino. Tale certificato è valido in tutta la Comunità.

- In deroga alle disposizioni del primo, secondo e terzo trattino della presente lettera (valutazione e certificazione), qualora un master file dell'antigene del vaccino corrisponda solo ad un vaccino la cui autorizzazione all'immissione in commercio non è stata/non sarà rilasciata conformemente ad una procedura comunitaria, e il vaccino autorizzato inoltre includa antigeni del vaccino non valutati conformemente ad una procedura comunitaria, la valutazione scientifica e tecnica di tale master file dell'antigene del vaccino e delle sue successive modifiche viene eseguita dalla competente autorità nazionale che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio.

- In una seconda fase rispetto a quanto disposto al primo, secondo, terzo e quarto trattino, l'autorità competente che rilascerà o ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio, terrà conto della certificazione, ricertificazione o modifica del master file dell'antigene del vaccino relativo al/ai medicinale/i interessato/i.

2. Radiofarmaci e precursori

2.1. *Radiofarmaci*

Ai fini del presente capitolo, le domande per i farmaci previsti agli articoli 6, comma 4 e 9 del presente decreto (articolo 6, paragrafo 2, e articolo 9 della direttiva 2001/83/CE) devono consistere in un dossier completo, che deve comprendere le specifiche precisazioni che seguono:

Modulo 3

a) Nel caso di un kit radiofarmaceutico che deve essere radio-marcato dopo la fornitura da parte del produttore, la sostanza attiva è la parte della formulazione destinata a portare o legare il radionuclide. La descrizione del metodo di fabbricazione del kit radiofarmaceutico conterrà informazioni sulla fabbricazione del kit e del suo trattamento finale che si raccomanda per produrre il medicinale radioattivo. Se opportuno, le necessarie specificazioni del radionuclide devono essere descritte conformemente alla monografia generale o alle monografie specifiche della farmacopea europea. Vanno inoltre specificati eventuali altri composti essenziali ai fini della radio-marcatura e la struttura del composto radiomarcato.

Per i radionuclidi, vanno discusse le radiazioni nucleari coinvolte.

Nel caso di un generatore, per sostanze attive si intende tanto il radionuclide progenitore che il radionuclide discendente.

b) Vanno fornite precisazioni sulla natura del radionuclide, l'identità dell'isotopo, le probabili impurezze, l'elemento portante, nonché l'uso e l'attività specifica.

c) Le materie prime comprendono i materiali bersaglio di radiazioni.

d) Vanno presentate considerazioni sulla purezza chimica/radiochimica e sulla sua relazione con la biodistribuzione.

e) È necessario descrivere la purezza dei radionuclidi, la purezza radiochimica e l'attività specifica.

f) In caso di generatori occorre fornire particolari sulle prove dei radionuclidi progenitori e discendenti. In caso di eluiti generatori è necessario effettuare prove del radionuclide progenitore e degli altri componenti del sistema generatore.

g) Il requisito di esprimere il contenuto di sostanze attive in termini di peso delle frazioni attive si applica solo ai kit radiofarmaceutici. Nel caso di radionuclidi la radioattività va espressa in Becquerel ad una determinata data e, se del caso, ora con riferimento al fuso orario. Va indicato il tipo di radiazione.

h) Le specifiche del prodotto finito comprendono, nel caso dei kit, prove di efficienza del prodotto dopo la radio-marcatura. Tali prove devono comprendere adeguati controlli della purezza radiochimica e radionuclidica del composto sottoposto a radio-marcatura. Occorre identificare e dosare tutti i materiali necessari alla radio-marcatura.

i) Vanno fornite informazioni sulla stabilità dei generatori di radionuclidi, dei kit di radionuclidi e dei prodotti radio-marcati. Va documentata la stabilità durante l'uso dei radiofarmaci in flaconi multidosi.

Modulo 4

È noto che la tossicità può essere associata ad una determinata dose di radiazioni. Nella diagnosi si tratta di una conseguenza dell'utilizzazione dei radiofarmaci; nella terapia si tratta invece di una proprietà ricercata. La valutazione della sicurezza e dell'efficacia dei radiofarmaci deve pertanto riguardare le norme concernenti il medicinale e gli aspetti dosimetrici della radiazione. Occorre documentare l'esposizione alle radiazioni di organi/tessuti. Le stime della dose di radiazione assorbita devono essere calcolate secondo un sistema specifico, internazionalmente riconosciuto per una determinata via di somministrazione.

Modulo 5

Se possibile, occorre fornire i risultati delle sperimentazioni cliniche, che altrimenti devono essere giustificate nelle rassegne relative alla parte clinica.

2.2. *Precursori radiofarmaceutici a scopo di radio-marcatura*

Nel caso specifico di un precursore radiofarmaceutico destinato esclusivamente a scopi di radio-marcatura, si deve tendere essenzialmente a presentare informazioni sulle possibili conseguenze della scarsa efficienza della radio-marcatura o della dissociazione in vivo del coniugato radio-marcato, cioè sui problemi degli effetti prodotti sul paziente da radionuclidi liberi. È inoltre necessario presentare le pertinenti informazioni relative ai rischi professionali, cioè l'esposizione alle radiazioni del personale ospedaliero e dell'ambiente.

Occorre, se applicabile, fornire le seguenti informazioni:

Modulo 3

Le disposizioni del modulo 3 — definite alle precedenti lettere da *a)* a *i)* — si applicano, se applicabile, alla registrazione di precursori radiofarmaceutici.

Modulo 4

Quanto alla tossicità per somministrazione unica o per somministrazioni ripetute, salvo giustificati motivi, devono essere presentati i risultati degli studi eseguiti in conformità dei princìpi delle buone prassi di laboratorio di cui alla direttiva 87/18/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative,

regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei princìpi di buone prassi di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche, e al decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 120, e successive integrazioni (direttiva 2004/9/CE del Parlamento europeo e del Consiglio).

In questo caso specifico non sono ritenuti utili gli studi di mutagenicità sul radionuclide. Vanno presentate le informazioni concernenti la tossicità chimica e la disposizione del pertinente nuclide «freddo».

Modulo 5

Le informazioni cliniche derivanti da studi clinici relativi al precursore stesso non sono considerate significative nel caso specifico di un precursore radiofarmaceutico destinato esclusivamente a scopi di radio-marcatura.

Vanno tuttavia presentate eventuali informazioni che dimostrino l'utilità clinica dei precursori radiofarmaceutici se collegati alle pertinenti molecole portanti.

3. MEDICINALI OMEOPATICI

La presente sezione contiene specifiche disposizioni sull'applicazione dei moduli 3 e 4 ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 1, comma 1, lettera *d)* del presente decreto (articolo 1, n. 5 della direttiva 2001/83/CE).

Modulo 3

Le disposizioni del modulo 3 si applicano ai documenti presentati ai sensi dell'articolo 17 del presente decreto (articolo 15 della direttiva 2001/83/CE) nella registrazione semplificata di medicinali omeopatici di cui all'articolo 16 del presente decreto (articolo 14, paragrafo 1 della direttiva 2001/83/CE), nonché ai documenti relativi all'autorizzazione di medicinali omeopatici diversi da quelli di cui all'articolo 18 del presente decreto (articolo 16, paragrafo 1 direttiva 2001/83/CE) con le seguenti modifiche.

a) Terminologia.

Il nome latino del materiale di partenza omeopatico riportato nel dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve essere conforme al titolo latino della farmacopea europea o, in sua assenza, di una farmacopea ufficiale di uno Stato membro. Indicare eventualmente il/i nome/i tradizionale/i utilizzato/i in ciascun Stato membro.

b) Controllo delle materie prime.

Le informazioni e i documenti sulle materie prime — cioè su tutto ciò che viene utilizzato comprese i materiali sussidiari e intermedi, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale finito — allegati alla domanda devono essere integrati da dati complementari sul materiale di partenza.

I requisiti generali di qualità si applicano a tutte le materie prime e ai materiali sussidiari, nonché alle fasi intermedie del processo di fabbricazione, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinali finito. Se possibile, va effettuato un test in presenza di componenti tossiche e se l'elevato grado di diluizione impedisce di controllare la qualità nella diluizione finale. Vanno esaurientemente descritte tutte le fasi del processo di fabbricazione, dalle materie prime fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale finito.

Se sono necessarie diluizioni, occorre eseguirle conformemente ai metodi di fabbricazione omeopatici contenute nella pertinente monografia della farmacopea europea, o in sua assenza, in una farmacopea ufficiale di uno Stato membro.

c) Controlli del medicinale finito.

I medicinali omeopatici finiti devono essere conformi ai requisiti generali di qualità. Eventuali eccezioni vanno debitamente motivate dal richiedente.

Vanno identificate e testate tutte le componenti tossicologicamente rilevanti. Se si dimostra l'impossibilità di identificare e/o testare tutti i componenti tossicologicamente rilevanti, ad esempio a causa della loro diluizione nel medicinale finito, occorre dimostrare la qualità mediante una convalida completa del processo di fabbricazione e di diluizione.

d) Prove di stabilità.

Occorre dimostrare la stabilità del medicinale finito. I dati di stabilità dei materiali di partenza omeopatici sono di norma trasmissibili alle diluizioni/triturazioni da essi ottenute. Se l'identificazione e il dosaggio della sostanza attiva non è possibile a causa del grado di diluizione, si possono usare i dati di stabilità della forma farmaceutica.

Modulo 4

Le disposizioni del modulo 4 si applicano alla registrazione semplificata dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 16 del presente decreto (articolo 14, paragrafo 1 della direttiva 2001/83/CE) con le seguenti precisazioni.

Ogni informazione mancante va giustificata: p. es. occorre spiegare perché si accetta la dimostrazione di un livello accettabile di sicurezza anche in assenza di alcuni studi.

4. MEDICINALI A BASE DI ERBE

Nel caso di domande per i medicinali a base di erbe occorre presentare un dossier completo, nel quale devono essere incluse le seguenti precisazioni.

Modulo 3

Le disposizioni del modulo 3, compresa la rispondenza alla/e monografia/e della Farmacopea europea

e/o nazionale si applicano all'autorizzazione dei medicinali a base di erbe. Occorre tener conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la domanda viene presentata.

Vanno considerati i seguenti aspetti caratteristici dei medicinali a base di erbe:

(1) Sostanze e preparati a base di erbe

Ai fini del presente allegato, i termini «sostanze e preparati a base di erbe» sono equivalenti ai termini «farmaci a base di erbe» definiti nella farmacopea europea.

Quanto alla nomenclatura della sostanza a base di erbe, occorre fornire il nome scientifico binomiale della pianta (genere, specie, varietà e autore), il chemotipo (se applicabile), le parti della pianta, la definizione della sostanza a base di erbe, gli altri nomi (sinonimi riportati nelle farmacopee) e il codice di laboratorio.

Quanto alla nomenclatura del preparato a base di erbe, occorre fornire il nome scientifico binomiale della pianta (genere, specie, varietà e autore), il chemotipo (se applicabile), le parti della pianta, la definizione del preparato a base di erbe, la quota di sostanza a base di erbe nel preparato, il/i solvente/i di estrazione, gli altri nomi (sinonimi riportati in altre farmacopee) e il codice di laboratorio.

Per documentare la sezione sulla struttura della/e sostanze od eventualmente del/i preparato/i erbaceo/i, occorre fornire, ove applicabile, la forma fisica, la descrizione dei componenti con riconosciute proprietà terapeutiche o dei marcatori (formula molecolare, massa molecolare relativa, formula di struttura, compresa la stereochimica relativa e assoluta, la formula molecolare e la massa molecolare relativa), nonché di altro/i componente/i.

Per documentare la sezione sul fabbricante della sostanza a base di erbe, occorre fornire nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fornitore, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti di cui si propone la partecipazione alla fabbricazione/raccolta e alle prove della sostanza a base di erbe, ove opportuno.

Per documentare la sezione sul fabbricante del preparato a base di erbe, occorre fornire nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti di cui si propone la partecipazione alla fabbricazione e alle prove del preparato a base di erbe, ove opportuno.

Quanto alla descrizione del processo di fabbricazione della sostanza a base di erbe e dei controlli cui è soggetto, occorre fornire informazioni che presentino in modo adeguato la produzione e la raccolta della pianta, compresi il luogo d'origine della pianta medicinale e le condizioni di coltivazione, raccolta, essiccazione e conservazione.

Quanto alla descrizione del processo di fabbricazione del preparato a base di erbe e dei controlli cui è soggetto, occorre fornire informazioni che presentino in modo adeguato il processo di fabbricazione del preparato a base di erbe, inclusa la descrizione della lavorazione, dei solventi e reagenti, delle fasi di purificazione e della standardizzazione.

Quanto allo sviluppo del processo di fabbricazione, ove possibile occorre fornire un breve riassunto dello sviluppo della/e sostanza/e e del/i preparato/i a base di erbe, tenendo conto delle vie di somministrazione e d'uso proposti. Se del caso, vengono discussi i risultati del confronto tra la composizione fitochimica della/e sostanza/e ed eventualmente del/i preparato/i a base di erbe usati nei dati bibliografici di supporto, e la sostanza/e ed eventualmente il/i preparato/i a base di erbe contenuti come sostanza/e attiva/e nel medicinale a base di erbe oggetto della domanda.

Quanto alla spiegazione della struttura e di altri caratteri della sostanza a base di erbe, occorre presentare informazioni sulla caratterizzazione botanica, macroscopica, microscopica e fitochimica e sull'attività biologica, ove necessario.

Quanto alla spiegazione della struttura e di altri caratteri del preparato a base di erbe, occorre presentare informazioni sulla caratterizzazione fitochimica e fisico-chimica, nonché sull'attività biologica, ove necessario.

Devono essere fornite le specificazioni della/e sostanza/e ed eventualmente del/i preparato/i a base di erbe.

Devono essere presentate le procedure analitiche utilizzate per le prove sulla/e sostanza/e ed eventualmente sul/i preparato/i a base di erbe.

Quanto alla convalida delle procedure analitiche, occorre presentare informazioni sulla convalida analitica, compresi i dati sperimentali relativi alle procedure analitiche utilizzate per le prove sulla/e sostanza/e ed eventualmente sul/i preparato/i a base di erbe.

Quanto alle analisi dei lotti, occorre fornire una descrizione dei lotti e dei risultati delle analisi dei lotti per la/e sostanza/e ed eventualmente il/i preparato/i a base di erbe, inclusi quelle per le sostanze della farmacopea.

Occorre fornire, se applicabile, la motivazione delle specifiche della/e sostanza/e ed eventualmente del/i preparato/i a base di erbe.

Occorre fornire, se applicabile, informazioni sulle norme o materie di riferimento utilizzate per le prove sulla/e sostanza/e ed eventualmente il/i preparato/i a base di erbe.

Se la sostanza o il medicinale a base di erbe è oggetto di una monografia della Farmacopea, il richiedente può domandare un certificato di idoneità rilasciato dalla Direzione europea per la qualità dei medicinali.

(2) Medicinali a base di erbe

Quanto allo sviluppo della formula, occorre presentare un breve riassunto che descriva lo sviluppo del medicinale a base di erbe, tenendo conto delle vie di somministrazione e d'uso proposti. Se del caso, vengono discussi i risultati del confronto tra la composizione fitochimica dei prodotti usati nei dati bibliografici di supporto, e il medicinale a base di erbe oggetto della domanda.

5. MEDICINALI ORFANI

- Ad un medicinale orfano ai sensi del regolamento (CE) n. 141/2000, è possibile applicare le disposizioni generali di cui alla parte II, modulo 6 (circostanze eccezionali). Il richiedente spiegherà poi nei riassunti clinici e non le ragioni per cui non è possibile fornire informazioni complete e spiegherà l'equilibrio tra rischi e vantaggi del medicinale orfano interessato.

- Se il richiedente di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale orfano si appella ai requisiti di cui all'articolo 11 del presente decreto (articolo 10-*bis* della direttiva 2001/83/CE come modificata dalla direttiva 2004/27) e alla parte II, paragrafo 1 del presente allegato (impiego medico ben noto) l'uso sistematico e documentato della sostanza interessata può riferirsi — a titolo derogatorio — all'uso di tale sostanza ai sensi di quanto disposto dall'articolo 5, comma 1 del presente decreto (articolo 5, paragrafo 1 della direttiva 2001/83/CE come modificata dalla direttiva 2004/27/CE).

PARTE IV

MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE

I medicinali per terapie avanzate si basano su processi produttivi centrati su varie biomolecole prodotte mediante trasferimento di geni e/o su cellule biologicamente modificate per terapie avanzate come sostanze attive o parte di sostanze attive.

Per questi medicinali la presentazione del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve attenersi ai requisiti di formato contenuti nella parte I del presente allegato.

Si applicano i moduli da 1 a 5. Per gli organismi geneticamente modificati, deliberatamente scaricati nell'ambiente, occorre tener conto della persistenza dell'OGM nel recettore e della possibile replicazione/o modifica dell'OGM una volta liberato nell'ambiente. L'informazione sui rischi ambientali va inserita all'allegato al modulo 1.

1. MEDICINALI PER TERAPIA GENICA (UMANI E XENOGENICI)

Ai fini del presente allegato per medicinale per terapia genica s'intende il prodotto di una serie di processi produttivi mirati al trasferimento di un gene (cioè una frazione di acido nucleico) profilattico, diagnostico o terapeutico - da eseguire in vivo o ex vivo - a cellule umane/animali e la sua successiva espressione in vivo. Il trasferimento del gene comporta un sistema di espressione che è contenuto in un sistema di trasmissione noto come vettore che può essere di origine sia virale che non virale. Il vettore può anche essere incluso in una cellula umana o animale.

1.1. *Diversità dei medicinali per terapia genica*

a) Medicinali per terapia genica basati su cellule allogeniche o xenogeniche.

Il vettore viene predisposto e conservato per il successivo trasferimento nelle cellule ospiti.

Le cellule sono state ottenute in precedenza e possono essere trattate come una banca di cellule (raccolta bancaria o banca istituita per l'approvvigionamento di cellule primarie) con agibilità limitata.

Le cellule geneticamente modificate dal vettore costituiscono una sostanza attiva.

Possono essere eseguite ulteriori operazioni per ottenere il medicinale finito. Un medicinale di questo tipo è per definizione destinato ad essere somministrato a un certo numero di pazienti.

b) Medicinali per terapia genica che usano cellule umane autologhe.

La sostanza attiva è un lotto di vettori predisposti, immagazzinato prima del suo trasferimento nelle cellule autologhe.

Possono essere eseguite ulteriori operazioni per ottenere il medicinale finito.

Questi medicinali sono prodotti con cellule ottenute da un singolo paziente. Le cellule sono poi geneticamente modificate usando vettori predisposti contenenti il gene idoneo, che sono stati preventivamente approntati e costituiscono la sostanza attiva. Il preparato viene reiniettato nel paziente ed è per definizione destinato ad un unico paziente. L'intero processo produttivo — dalla raccolta delle cellule presso il paziente fino alla reiniezione nel paziente — va considerato un unico intervento.

c) Somministrazione di vettori predisposti con materiale genetico inserito (profilattico, diagnostico o terapeutico).

La sostanza attiva è un lotto di vettori predisposti.

Possono essere eseguite ulteriori operazioni per ottenere il medicinale finito. Questo tipo di medicinale è destinato ad essere somministrato a vari pazienti.

Il trasferimento del materiale genetico può essere effettuato con iniezione diretta nei destinatari del vettore predisposto.

1.2. *Requisiti specifici relativi al modulo 3*

I medicinali per terapia genica comprendono:

- l'acido nucleico nudo
- l'acido nucleico complessato o i vettori non virali
- i vettori virali
- le cellule geneticamente modificate.

Quanto agli altri medicinali, si possono identificare i tre principali elementi del processo di fabbricazione, cioè:

- materie prime: materie dalle quali viene fabbricata la sostanza attiva, come il gene di riferimento, i plasmidi di espressione, le banche di cellule e le riserve di virus o i vettori non virali;
- sostanza attiva: i vettori ricombinanti, i virus, i plasmidi nudi o complessi, le cellule che producono virus, le cellule geneticamente modificate in vitro;
- medicinale finito: sostanza attiva formulata nel suo contenitore primario definitivo per l'uso medico previsto. A seconda del tipo di medicinale per terapia genica, protocollala via di somministrazione e le condizioni d'uso possono richiedere un trattamento ex vivo delle cellule del paziente.

Occorre prestare particolare attenzione ai seguenti punti:

a) Vanno fornite informazioni sulle pertinenti caratteristiche del medicinale di terapia genica, inclusa la sua espressione nella popolazione di cellule bersaglio. Vanno fornite informazioni relative all'origine, alla costruzione, alle caratteristiche e alla verifica della sequenza genetica di codifica, inclusa la sua integrità e stabilità. Oltre al gene terapeutico, va fornita la sequenza completa di altri geni, elementi regolatori e del vettore backbone.

b) Vanno fornite informazioni relative alla caratterizzazione del vettore utilizzato per trasferire e rilasciare il gene. Devono essere comprese la sua caratterizzazione fisico-chimica e/o biologica/immunologica.

Quanto ai medicinali che usano microrganismi come i batteri o i virus per facilitare il trasferimento di geni (trasferimento biologico di geni), vanno presentati dati sulla patogenesi del ceppo parentale e del suo tropismo per specifici tipi di tessuti e cellule, nonché sulla dipendenza dal ciclo delle cellule dell'interazione.

Per i medicinali che usano mezzi non biologici per agevolare il trasferimento di geni, vanno riferite le proprietà fisico-chimiche dei componenti singoli e associati.

c) I princìpi che si applicano alle banche di cellule o all'istituzione e caratterizzazione dei lotti di semi devono essere eventualmente applicati ai medicinali di trasferimento genico.

d) Occorre indicare l'origine delle cellule che ospitano il vettore ricombinante.

Le caratteristiche della fonte umana, come età, sesso, risultati di prove microbiologiche e virali, criteri di esclusione e paese di origine vanno documentate.

Per le cellule di origine animale occorre fornire informazioni particolareggiate sui seguenti punti:

- Origine degli animali
- Allevamento e cura degli animali
- Animali transgenici (metodi di creazione, caratterizzazione delle cellule transgeniche, nature del gene inserito)
- Misure per prevenire e controllare le infezioni degli animali fonte/donatori
- Prove per agenti infettivi
- Impianti
- Controllo delle materie prime e dei materiali sussidiari.

Va descritto il metodo di raccolta delle cellule, comprendente localizzazione, tipo di tessuto, processo operativo, trasporto, conservazione e rintracciabilità, nonché dei controlli eseguiti durante l'operazione di raccolta.

e) La valutazione della sicurezza virale e la rintracciabilità dei prodotti dal donatore al medicinale finito sono una parte essenziale della documentazione da presentare. Va, p. es., esclusa la presenza di virus in grado di replicarsi in ceppi di vettori virali non in grado di replicarsi.

2. Medicinali per terapia cellulare somatica (umani e xenogenici)

Ai fini del presente allegato, per medicinale per terapia cellulare somatica s'intende l'uso nell'uomo di cellule somatiche viventi autologhe (provenienti dal paziente stesso), allogeniche (provenienti da un altro essere umano) o xenogeniche (provenienti da animali), le cui caratteristiche biologiche sono state sostanzialmente modificate in seguito a una manipolazione per ottenere un effetto terapeutico, diagnostico o preventivo con mezzi metabolici, farmacologici e immunologici. La manipolazione comprende l'espansione o l'attivazione di popolazioni di cellule autologhe ex vivo

(immunoterapia adottiva), l'uso di cellule allogeniche e xenogeniche combinate a dispositivi medici per uso ex vivo o in vivo (microcapsule, strutture a matrice intrinseche, biodegradabili o no).

Requisiti specifici per medicinali per terapia cellulare relativi al modulo 3

I medicinali per terapia cellulare somatica comprendono:

- Cellule manipolate per modificarne le proprietà immunologiche, metaboliche o altre di tipo funzionale sotto l'aspetto qualitativo o quantitativo;
- Cellule separate, selezionate, manipolate e successivamente sottoposte a processo di lavorazione per ottenere il medicinale finito;
- Cellule manipolate e associate a componenti non cellulari (ad esempio matrici biologiche o inerti o dispositivi medici) che esercitano l'azione essenziale prevista nel prodotto finito;
- Derivati di cellule autologhe espressi in vitro in specifiche condizioni di coltura;
- Cellule geneticamente modificate o altrimenti manipolate per esprimere proprietà funzionali omologhe o non omologhe precedentemente non espresse.

L'intero processo di fabbricazione — dalla raccolta delle cellule dal il paziente (situazione autologa) alla reiniezione al paziente — va considerato un unico intervento.

Quanto agli altri medicinali, i tre elementi del processo di fabbricazione:

- materie prime: materie dalle quali viene fabbricata la sostanza attiva, cioè organi, tessuti, liquidi corporei o cellule;
- sostanza attiva: cellule manipolate, lisati di cellule, cellule in proliferazione usate in associazione con matrici inerti e dispositivi medici;
- medicinali finiti: sostanza attiva formulata nel suo contenitore primario definitivo per l'uso medico previsto.

a) Informazioni generali sulla/e sostanza/e attiva/e

Le sostanze attive dei medicinali per terapia cellulare consistono in cellule che a seguito di trattamento in vitro presentano proprietà profilattiche, diagnostiche o terapeutiche diverse da quelle fisiologiche e biologiche d'origine.

Nella presente sezione sono descritti il tipo di cellule e di coltura interessati. Devono essere documentati i tessuti, gli organi o i liquidi biologici dai quali sono derivate le cellule, nonché la natura autologa, allogenica o xenogenica della donazione e la sua origine geografica. Va descritta la raccolta delle cellule, il campionamento e l'immagazzinamento precedente l'ulteriore trattamento. Per le cellule allogene, va prestata particolare attenzione alle primissime fasi del processo, relativa alla selezione dei donatori. Occorre spiegare il tipo di manipolazione eseguita, nonché la funzione fisiologica delle cellule usate come sostanza attiva.

b) Informazioni concernenti le materie prime della/e sostanza/e attiva/e

1. Cellule somatiche umane

I medicinali per terapia cellulare somatica umana sono composti da un numero definito (pool) di cellule vitali, che mediante un processo di fabbricazione vengono ottenute da organi o tessuti prelevati da un essere umano, oppure da un ben definito sistema di banca di cellule, in cui il pool di cellule può contare su linee di cellule continue. Ai fini del presente capitolo, per sostanza attiva s'intende il pool di semi di cellule umane e per medicinale finito s'intende il pool di semi di cellule umane formulata per l'uso medico previsto.

Le materie prime e ogni fase del processo di fabbricazione va accuratamente documentato, mettendo in rilievo gli aspetti di sicurezza virale.

(1) Organi, tessuti, liquidi corporei e cellule di origine umana

Le caratteristiche della fonte umana, come età, sesso, stato microbiologico e virale, criteri di esclusione e paese d'origine, vanno documentate.

Va presentata una descrizione del prelievo di campioni, comprendente sito, tipo, processo operativo, miscelatura, trasporto, conservazione e rintracciabilità, nonché dei controlli eseguiti sul prelievo di campioni.

(2) Sistemi di banche di cellule

Per la preparazione e il controllo di qualità dei sistemi di banche di cellule si applicano i requisiti di cui alla parte I. È il caso essenzialmente delle cellule allogene e xenogene.

(3) Materiali o dispositivi medici ausiliari

Vanno fornite informazioni sull'uso di tutte le materie prime (citochine, fattori di crescita, mezzi di coltura) o su possibili prodotti o dispositivi medici ausiliari (come dispositivi di separazione delle cellule, polimeri biocompatibili, matrici, fibre, beads di biocompatibilità e funzionalità nonché sui rischi degli agenti infettanti).

2. Cellule somatiche animali (xenogeniche)

Occorre fornire informazioni particolareggiate sui seguenti punti:

- Origine degli animali
- Allevamento e cura degli animali
- Animali geneticamente modificati (metodi di creazione, caratterizzazione delle cellule transgeniche, natura del gene inserito o escluso (knock-out)

• Misure per prevenire e controllare le infezioni degli animali fonte/donatori

• Prove per agenti infettivi, compresi microorganismi trasmessi verticalmente (anche retrovirus endogeni)

• Impianti

• Sistemi di banche di cellule

• Controllo delle materie prime e dei materiali sussidiari.

a) Informazioni sul processo di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e e del medicinale finito.

Devono essere documentate le diverse fasi del processo di fabbricazione (dissociazione organo/tessuto; selezione della pertinente popolazione di cellule; coltura cellulare in vitro; trasformazione delle cellule mediante agenti fisico-chimici o trasferimento di geni).

b) Caratterizzazione della/e sostanza/e attiva/e.

Vanno fornite tutte le informazioni significative sulla caratterizzazione della pertinente popolazione di cellule sotto il profilo dell'identità (specie di origine, citogenetica di raggruppamento, analisi morfologica), della purezza (agenti microbici avventizi e contaminanti cellulari), dell'efficacia (attività biologica definita) e d'idoneità (cariologia e prove di cancerogenicità) per l'uso medicinale previsto.

c) Sviluppo farmaceutico del medicinale finito.

Oltre allo specifico metodo di somministrazione usato (iniezione endovena, iniezione in loco, trapianto chirurgico), occorre fornire informazioni sull'uso di eventuali dispositivi medici ausiliari (matrice, polimeri biocompatibili, fibre, granuli) sotto il profilo della biocompatibilità e della durata.

d) Rintracciabilità.

Occorre presentare un diagramma dettagliato dei flussi, che garantisca la rintracciabilità dei prodotti dal donatore al medicinale finito.

3. Requisiti specifici per i medicinali per terapia genica e terapia cellulare somatica (umana e xenogenica) relativi ai moduli 4 e 5

3.1. *Modulo 4*

Si ammette che per i medicinali per terapie geniche e cellulari somatiche le requisiti convenzionali contenute nel modulo 4 per le prove non cliniche di medicinali possono non essere sempre adeguate, a causa delle proprietà strutturali e biologiche uniche e diverse dei prodotti in questione, compresi il grado elevato di specificità di specie, di specificità di soggetto, le barriere immunologiche e le differenze di risposta pleiotropica.

Alla logica sottostante lo sviluppo non clinico e ai criteri usati per scegliere le specie e i modelli pertinenti verranno dedicati spazi adeguati nel modulo 2.

Può essere necessario identificare o sviluppare nuovi modelli animali che servano a favorire l'estrapolazione di risultati specifici relativi punti agli «end-point» funzionali e alla tossicità nell'attività in vivo del prodotto sull'uomo. Occorre fornire la giustificazione scientifica dell'uso di questi modelli animali di malattia a sostegno della sicurezza e della verifica teorica dell'efficacia.

3.2. *Modulo 5*

L'efficacia dei medicinali per terapie avanzate deve essere dimostrata secondo le indicazioni del modulo 5. Tuttavia per alcuni prodotti e per alcune indicazioni terapeutiche può essere impossibile effettuare prove cliniche convenzionali. Ogni deviazione dagli orientamenti/linee guida in vigore deve essere motivata nel modulo 2.

Lo sviluppo clinico di medicinali avanzati per terapie cellulari presenta alcune caratteristiche speciali dovute alla natura complessa e labile delle sostanze attive. Richiedono ulteriori attenzioni i temi relativi alla vitalità, proliferazione, migrazione e differenziazione delle cellule (terapia cellulare somatica), le speciali circostanze cliniche in cui i medicinali sono usati o lo speciale modo d'azione attraverso l'espressione genica (terapia genica somatica).

Nella domanda per l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per terapie avanzate occorre trattare dei particolari rischi connessi a tali prodotti, che derivano dalla possibile contaminazione da parte di agenti infettivi. Da un lato, occorre prestare particolare attenzione alle prime fasi dello sviluppo, inclusa la scelta dei donatori nel caso dei medicinali per terapia cellulare e, dall'altro, all'intervento terapeutico nel suo complesso, compresa l'idoneità di manipolazione e di somministrazione del prodotto. Se necessario, il modulo 5 della domanda deve inoltre contenere dati sulle misure di osservazione e controllo delle funzioni e dello sviluppo delle cellule viventi nel destinatario, per prevenire la trasmissione di agenti infettivi al destinatario stesso e per minimizzare gli eventuali rischi per la salute pubblica.

3.2.1. Studi di farmacologia umana e di efficacia

Gli studi di farmacologia umana devono fornire informazioni sul modo d'azione atteso, la efficacia attesa punti sulla base di «end-point» motivati, sulla biodistribuzione, sulla dose adeguata, sui tempi e sui metodi di somministrazione o sulla modalità d'uso, che sono significativi per gli studi di efficacia.

Gli studi farmacocinetici convenzionali possono non essere significativi per alcuni medicinali per terapie avanzate. Talvolta gli studi su volontari sani non sono fattibili e sarà difficile fissare dosi e cinetica in prove cliniche. È comunque necessario studiare la distribuzione e il comportamento in vivo del prodotto, compresa la proliferazione delle cellule e la funzione a lungo termine, nonché la quantità, e la distribuzione del prodotto genico e la durata dell'espressione genica desiderata. Occorre usare, e se necessario sviluppare, prove adeguate per rintracciare il prodotto cellulare o la cellula che esprime il gene voluto nel corpo umano, e per sorvegliare il funzionamento delle cellule somministrate o transfettate.

La valutazione dell'efficacia e della sicurezza di un medicinale per terapia avanzata deve includere un'accurata descrizione e valutazione della procedura terapeutica nel suo complesso, compresi i modi speciali di somministrazione (come la transfezione di cellule ex vivo, la manipolazione in vitro o l'uso di tecniche invasive), nonché le prove di possibili regimi associati (compresi i trattamenti immunosoppressivi, antivirali e citotossici).

Tutto il procedimento deve essere verificato con prove cliniche e descritto nelle informazioni sul prodotto.

3.2.2. Sicurezza

Vanno presi in esame i problemi di sicurezza derivanti dalla risposta immunitaria ai medicinali o alle proteine espresse, dal rigetto immunitario, dall'immunosoppressione e dal cedimento di dispositivi di isolamento immunitario.

Taluni medicinali avanzati per terapie geniche e terapie cellulari somatiche (come terapia cellulare xenogenica e alcuni prodotti per trasferimento di geni) possono contenere particelle capaci di replicazione e/o agenti infettivi. È possibile che il paziente debba essere monitorato per lo sviluppo di possibili infezioni e/o le loro conseguenze patologiche durante le fasi precedenti e/o successive all'autorizzazione; tale sorveglianza dovrà poter essere estesa anche a soggetti a stretto contatto del paziente, compresi gli operatori sanitari.

Nell'uso di taluni medicinali per terapie cellulari somatiche e di taluni prodotti per trasferimento di geni il rischio di contaminazione con agenti potenzialmente trasmissibili non può essere completamente eliminato, ma può essere comunque minimizzato con le misure idonee descritte nel modulo 3.

Le misure che fanno parte del processo di fabbricazione devono essere integrate con metodi di prova ausiliari, processi di controllo di qualità ed adeguati mezzi di sorveglianza, che vanno descritti nel modulo 5.

L'uso di taluni medicinali avanzati per terapie cellulari somatiche può essere limitato, temporaneamente o permanentemente, a centri che dispongano di ben documentata competenza e di strutture per garantire un controllo specifico della sicurezza del paziente. Un simile approccio può essere pertinente anche per alcuni medicinali per terapia genica soggetti a rischio potenziale di agenti infettivi capaci di replicazione. Se del caso, nella domanda vanno presi in esame e trattati i problemi di monitoraggio concernenti il manifestarsi di complicanze tardive.

Se opportuno, il richiedente deve presentare un piano dettagliato di gestione dei rischi comprendente i dati clinici e di laboratorio del paziente, i dati epidemiologici che si manifestano ed eventualmente i dati d'archivio di campioni di tessuti del donatore e del destinatario. Tale sistema deve garantire la rintracciabilità del medicinale e la risposta rapida a segnali sospetti di eventi negativi.

4. Dichiarazione specifica sui medicinali per xenotrapianti

Ai fini del presente allegato, per xenotrapianto s'intende ogni procedimento che comporta il trapianto, l'impianto o l'infusione in un destinatario umano di tessuti vivi o organi provenienti da animali, oppure di liquidi, cellule, tessuti o organi del corpo umano sottoposti ex vivo a contatti con cellule, tessuti od organi animali vivi del genere non umano.

Occorre prestare particolare attenzione alle materie prime.

A questo proposito vanno fornite informazioni dettagliate relative ai seguenti punti, ai sensi di precisi orientamenti/linee guida:

- Origine degli animali
- Allevamento e cura degli animali
- Animali modificati geneticamente (metodi di creazione, caratterizzazione delle cellule transgeniche, natura del gene inserito o espunto (knock out)
- Misure per prevenire e controllare le infezioni degli animali fonte/donatori
- Prove per agenti infettivi
- Impianti
- Controllo delle materie prime e materiali sussidiari
- Rintracciabilità.

ALLEGATO 2
Previsto dall'articolo 14, comma 1

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica.
2. Composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive ed eccipienti la cui conoscenza sia necessaria per una corretta somministrazione del medicinale. Sono utilizzate la denominazione comune usuale o la descrizione chimica.
3. Forma farmaceutica:
4. Informazioni cliniche:
   - 4.1 Indicazioni terapeutiche;
   - 4.2 Posologia e modo di somministrazione per adulti e, qualora necessario, per bambini;
   - 4.3 Controindicazioni;
   - 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego e, per i medicinali immunologici, precauzioni speciali per le persone che manipolano detti medicinali e che li somministrano ai pazienti, nonché eventuali precauzioni che devono essere prese dal paziente;
   - 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione;
   - 4.6 Gravidanza ed allattamento;
   - 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari;
   - 4.8 Effetti indesiderati;
   - 4.9 Sovradosaggio (sintomi, procedure di primo intervento, antidoti).
5. Proprietà farmacologiche:
   - 5.1 Proprietà farmacodinamiche;
   - 5.2 Proprietà farmacocinetiche;
   - 5.3 Dati preclinici di sicurezza.
6. Informazioni farmaceutiche:
   - 6.1 Elenco degli eccipienti;
   - 6.2 Incompatibilità;
   - 6.3 Periodo di validità, all'occorrenza specificare il periodo di validità dopo la ricostituzione del medicinale o dopo che il confezionamento primario sia stato aperto per la prima volta;
   - 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione;
   - 6.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione;
   - 6.6 Eventuali precauzioni particolari da prendere per l'eliminazione del medicinale utilizzato e dei rifiuti derivati da tale medicinale.
7. Titolare dell'AIC.
8. Numero dell'AIC o numeri delle AIC.
9. Data della prima autorizzazione o del rinnovo dell'autorizzazione.
10. Data di revisione del testo.
11. Per i radiofarmaci, dati completi sulla dosimetria interna della radiazione.
12. Per i radiofarmaci, ulteriori istruzioni dettagliate sulla preparazione estemporanea e sul controllo di qualità della preparazione e, se occorre, il periodo massimo di conservazione durante il quale qualsiasi preparazione intermedia, come un eluato, o il radiofarmaco pronto per l'uso si mantiene conforme alle specifiche previste.

NOTE

AVVERTENZA

Il testo delle note qui pubblicato è stato redatto dall'amministrazione competente per materia, ai sensi dell'art. 10, commi 2 e 3 del testo unico delle disposizioni sulla promulgazione delle leggi, sull'emanazione dei decreti del Presidente della Repubblica e sulle pubblicazioni ufficiali della Repubblica italiana, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 1985, n. 1092, al solo fine di facilitare la lettura delle disposizioni di legge modificate o alle quali è operato il rinvio. Restano invariati il valore e l'efficacia degli atti legislativi qui trascritti.

Per le direttive CE vengono forniti gli estremi di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee (GUCE).

Note alle premesse:

— L'art. 76 della Costituzione stabilisce che l'esercizio della funzione legislativa non può essere delegato al Governo se non con determinazione di principi e criteri direttivi e soltanto per tempo limitato e per oggetti definiti.

— L'art. 87 della Costituzione conferisce, tra l'altro, al Presidente della Repubblica il potere di promulgare le leggi e di emanare i decreti aventi valore di legge ed i regolamenti.

— Si riporta il testo dell'art. 1 e l'allegato *A* della legge 18 aprile 2005, n. 62 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* 27 aprile 2005, n. 96, supplemento ordinario:

«Art. 1 *(Delega al Governo per l'attuazione di direttive comunitarie)*. — 1. Il Governo è delegato ad adottare, entro il termine di diciotto mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, i decreti legislativi recanti le norme occorrenti per dare attuazione alle direttive comprese negli elenchi di cui agli allegati *A* e *B*.

2. I decreti legislativi sono adottati, nel rispetto dell'art. 14 della legge 23 agosto 1988, n. 400, su proposta del Presidente del Consiglio dei Ministri o del Ministro per le politiche comunitarie e del Ministro con competenza istituzionale prevalente per la materia, di concerto con i Ministri degli affari esteri, della giustizia, dell'economia e delle finanze e con gli altri Ministri interessati in relazione all'oggetto della direttiva.

3. Gli schemi dei decreti legislativi recanti attuazione delle direttive comprese nell'elenco di cui all'allegato *B*, nonché, qualora sia previsto il ricorso a sanzioni penali, quelli relativi all'attuazione delle direttive elencate nell'allegato *A*, sono trasmessi, dopo l'acquisizione degli altri pareri previsti dalla legge, alla Camera dei deputati e al Senato della Repubblica perché su di essi sia espresso il parere dei competenti organi parlamentari. Decorsi quaranta giorni dalla data di trasmissione, i decreti sono emanati anche in mancanza del parere. Qualora il termine per l'espressione del parere parlamentare di cui al presente comma, ovvero i diversi termini previsti dai commi 4 e 8, scadano nei trenta giorni che precedono la scadenza dei termini previsti ai commi 1 o 5 o successivamente, questi ultimi sono prorogati di novanta giorni.

4. Gli schemi dei decreti legislativi recanti attuazione della direttiva 2003/10/CE, della direttiva 2003/20/CE, della direttiva 2003/35/CE, della direttiva 2003/42/CE, della direttiva 2003/59/CE, della direttiva 2003/85/CE, della direttiva 2003/87/CE, della direttiva 2003/99/GE, della direttiva 2003/122/Euratom, della direttiva 2004/8/CE, della direttiva 2004/12/CE, della direttiva 2004/17/CE, della direttiva 2004/18/CE, della direttiva 2004/22/CE, della direttiva 2004/25/CE, della direttiva 2004/35/CE, della direttiva 2004/38/CE, della direttiva 2004/39/CE, della direttiva 2004/67/CE e della direttiva 2004/101/CE sono corredati della relazione tecnica di cui all'art. 11-*ter*, comma 2, della legge 5 agosto 1978, n. 468, e successive modificazioni. Su di essi è richiesto anche il parere delle Commissioni parlamentari competenti per i profili finanziari. Il Governo, ove non intenda conformarsi alle condizioni formulate con riferimento all'esigenza di garantire il rispetto dell'art. 81, quarto comma, della Costituzione, ritrasmette alle Camere i testi, corredati dei necessari elementi integrativi di informazione, per i pareri definitivi delle Commissioni competenti per i profili finanziari che devono essere espressi entro venti giorni.

5. Entro diciotto mesi dalla data di entrata in vigore di ciascuno dei decreti legislativi di cui al comma 1, nel rispetto dei principi e criteri direttivi fissati dalla presente legge, il Governo può emanare, con la procedura indicata nei commi 2, 3 e 4, disposizioni integrative e correttive dei decreti legislativi emanati ai sensi del comma 1, fatto salvo quanto previsto dal comma 5-*bis*.

5-*bis*. Entro tre anni dalla data di entrata in vigore dei decreti legislativi di cui al comma 1, adottati per l'attuazione delle direttive 2004/39/CE, relativa ai mercati degli strumenti finanziari, e 2004/25/CE, concernente le offerte pubbliche di acquisto, il Governo, nel rispetto dei principi e criteri direttivi di cui all'art. 2 e con la procedura prevista dal presente articolo, può emanare disposizioni integrative e correttive al fine di tenere conto delle eventuali disposizioni di attuazione adottate dalla Commissione europea secondo la procedura di cui, rispettivamente, all'art. 64, paragrafo 2, della direttiva 2004/39/CE, e all'art. 18, paragrafo 2, della direttiva 2004/25/CE.

6. In relazione a quanto disposto dall'art. 117, quinto comma, della Costituzione, i decreti legislativi eventualmente adottati nelle materie di competenza legislativa delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano entrano in vigore, per le regioni e le province autonome nelle quali non sia ancora in vigore la propria normativa di attuazione, alla data di scadenza del termine stabilito per l'attuazione della normativa comunitaria e perdono comunque efficacia a decorrere dalla data di entrata in vigore della normativa di attuazione adottata da ciascuna regione e provincia autonoma nel rispetto dei vincoli derivanti dall'ordinamento comunitario e, nelle materie di competenza concorrente, dei principi fondamentali stabiliti dalla legislazione dello Stato. A tale fine i decreti legislativi recano l'esplicita indicazione della natura sostitutiva e cedevole delle disposizioni in essi contenute.

7. Il Ministro per le politiche comunitarie, nel caso in cui una o più deleghe di cui al comma 1 non risulti ancora esercitata trascorsi quattro mesi dal termine previsto dalla direttiva per la sua attuazione, trasmette alla Camera dei deputati e al Senato della Repubblica una relazione che dia conto dei motivi addotti dai Ministri con competenza istituzionale prevalente per la materia a giustificazione del ritardo. Il Ministro per le politiche comunitarie ogni quattro mesi informa altresì la Camera dei deputati e il Senato della Repubblica sullo stato di attuazione delle direttive da parte delle regioni e delle province autonome.

8. Il Governo, quando non intende conformarsi ai pareri parlamentari di cui al comma 3, relativi a sanzioni penali contenute negli schemi di decreti legislativi recanti attuazione delle direttive comprese negli allegati *A* e *B*, ritrasmette con le sue osservazioni e con eventuali modificazioni i testi alla Camera dei deputati ed al Senato della Repubblica per il parere definitivo che deve essere espresso entro venti giorni.».

«ALLEGATO *A*
(Art. 1, commi 1 e 3)

2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

2003/38/CE del Consiglio, del 13 maggio 2003, che modifica la direttiva 78/660/CEE relativa ai conti annuali di taluni tipi di società per quanto concerne gli importi espressi in euro.

2003/73/CE della Commissione, del 24 luglio 2003, recante modifica dell'allegato III della direttiva 1999/94/CE del Parlamento europeo e del Consiglio.

2003/93/CE del Consiglio, del 7 ottobre 2003, che modifica la direttiva 77/799/CEE relativa alla reciproca assistenza fra le autorità competenti degli Stati membri nel settore delle imposte dirette e indirette.

2003/94/CE della Commissione, dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione.

2003/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 17 novembre 2003, relativa al riutilizzo dell'informazione del settore pubblico.

2003/122/Euratom del Consiglio, del 22 dicembre 2003, sul controllo delle sorgenti radioattive sigillate ad alta attività e delle sorgenti orfane.

2004/6/CE della Commissione, del 20 gennaio 2004, che deroga alla direttiva 2001/15/CE al fine di differire l'applicazione del divieto di commercio di taluni prodotti.

2004/28/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che modifica la direttiva 2001/82/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari.

2004/42/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 21 aprile 2004, relativa alla limitazione delle emissioni di composti organici volatili dovute all'uso di solventi organici in talune pitture e vernici e in taluni prodotti per carrozzeria e recante modifica della direttiva 1999/13/CE.

La direttiva 2001/83/CE è pubblicata nella G.U.U.E. 28 novembre 2001, n. L 311.

La direttiva 2004/24/CE è pubblicata nella G.U.U.E. 30 aprile 2004, n. L 136.

La direttiva 2004/27/CE è pubblicata nella G.U.U.E. 30 aprile 2004, n. L 136.

La direttiva 2003/94/CE è pubblicata nella G.U.U.E. 14 ottobre 2003, n. L 262.

Decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178 è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 15 giugno 1991, n. 139.

Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538 è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 11 gennaio 1993, n. 7, supplemento ordinario.

La direttiva 92/25/CEE è pubblicata nella G.U.C.E. 30 aprile 1992, n. L 113.

Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 539 è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 11 gennaio 1993, n. 7, supplemento ordinario.

La direttiva 92/26/CEE è pubblicata nella G.U.C.E. 30 aprile 1992, n. L 113.

Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 540 è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 11 gennaio 1993, n. 7, supplemento ordinario.

La direttiva 92/27/CEE è pubblicata nella G.U.C.E. 30 aprile 1992, n. L 113.

Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541 è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 11 gennaio 1993, n. 7, S.O.

La direttiva 92/28/CEE è pubblicata nella G.U.C.E. 30 aprile 1992, n. L 113.

Decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 185 è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 22 maggio 1995, n. 117.

La direttiva 92/73/CEE è pubblicata nella G.U.C.E. 13 ottobre 1992, n. L 297.

Il decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44 è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 6 marzo 1997, n. 54, supplemento ordinario.

La direttiva 93/39/CEE è pubblicata nella G.U.C.E. 24 agosto 1993, n. L 214.

La direttiva 65/65/CEE è pubblicata nella G.U.C.E. 9 febbraio 1965, n. 22.

Le direttive 75/318/CEE e 75/319/CEE sono pubblicate nella G.U.C.E. 9 giugno 1975, n. L 147.

Il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 9 agosto 2003, n. 184, supplemento ordinario.

La direttiva 2001/20/CE è pubblicata nella G.U.C.E. 1° maggio 2001, n. L 121.».

Note all'art. 1:

— Il regolamento (CE) n. 726/2004 è pubblicato nella G.U.U.E. 30 aprile 2004, n. L 136.

— Si riporta il testo dell'art. 48, comma 2, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, recante: «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici»:

«Art. 48 *(Tetto di spesa per l'assistenza farmaceutica)*. — 1. *(Omissis)*

2. Fermo restando che il farmaco rappresenta uno strumento di tutela della salute e che i medicinali sono erogati dal Servizio sanitario nazionale in quanto inclusi nei livelli essenziali di assistenza, al fine di garantire l'unitarietà delle attività in materia di farmaceutica e di favorire in Italia gli investimenti in ricerca e sviluppo, è istituita, con effetto dal 1° gennaio 2004, l'Agenzia italiana del farmaco, di seguito denominata Agenzia, sottoposta alle funzioni di indirizzo del Ministero della salute e alla vigilanza del Ministero della salute e del Ministero dell'economia e delle finanze.».

Note all'art. 3:

— Si riporta il testo dell'art. 5 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n 94, recante: «Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria»:

«Art. 5 *(Prescrizione di preparazioni magistrali)*. — 1. Fatto salvo il disposto del comma 2, i medici possono prescrivere preparazioni magistrali esclusivamente a base di princìpi attivi descritti nelle farmacopee dei Paesi dell'Unione europea o contenuti in medicinali prodotti industrialmente di cui è autorizzato il commercio in Italia o in altro Paese dell'Unione europea. La prescrizione di preparazioni magistrali per uso orale può includere principi attivi diversi da quelli previsti dal primo periodo del presente comma, qualora questi siano contenuti in prodotti non farmaceutici per uso orale, regolarmente in commercio nei Paesi dell'Unione europea; parimenti, la prescrizione di preparazioni magistrali per uso esterno può includere principi attivi diversi da quelli previsti dal primo periodo del presente comma, qualora questi siano contenuti in prodotti cosmetici regolarmente in commercio in detti Paesi. Sono fatti in ogni caso salvi i divieti e le limitazioni stabiliti dal Ministero della sanità per esigenze di tutela della salute pubblica.

2. È consentita la prescrizione di preparazioni magistrali a base di principi attivi già contenuti in specialità medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio sia stata revocata o non confermata per motivi non attinenti ai rischi di impiego del principio attivo.

3. Il medico deve ottenere il consenso del paziente al trattamento medico e specificare nella ricetta le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea. Nella ricetta il medico dovrà trascrivere, senza riportare le generalità del paziente, un riferimento numerico o alfanumerico di collegamento a dati d'archivio in proprio possesso che consenta, in caso di richiesta da parte dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente trattato.

4. Le ricette di cui al comma 3, in originale o in copia, sono trasmesse mensilmente dal farmacista all'azienda unità sanitaria locale o all'azienda ospedaliera, che le inoltrano al Ministero della sanità per le opportune verifiche, anche ai fini dell'eventuale applicazione dell'art. 25, comma 8, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178.

5. Le disposizioni dei commi 3 e 4 non si applicano quando il medicinale è prescritto per indicazioni terapeutiche corrispondenti a quelle dei medicinali industriali autorizzati a base dello stesso principio attivo.

6. La violazione, da parte del medico o del farmacista, delle disposizioni del presente articolo è oggetto di procedimento disciplinare ai sensi del decreto legislativo del Capo provvisorio dello Stato 13 settembre 1946, n. 233.».

— Per il decreto legislativo del 24 giugno 2003, n. 211, vedi note alle premesse.

Note all'art. 5:

— Per l'art. 5 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n 94, vedi note all'art. 3.

— Il decreto legislativo 6 settembre 2005, n. 206, reca: «Codice del consumo, a norma dell'art. 7 della legge 29 luglio 2003, n. 229».

Nota all'art. 6:

— Per il regolamento (CE) n. 726/2004 vedi note all'art. 1.

Note all'art. 8:

— Per il regolamento (CE) n. 726/2004 vedi note all'art. 1.

— Per il decreto legislativo del 24 giugno 2003, n. 211, vedi note alle premesse.

— Il regolamento (CE) n. 141/2000 è pubblicato nella G.U.C.E. 22 gennaio 2000, n. L 18.

Note all'art. 10:

— Si riporta il testo dell'art. 1-*bis* del decreto-legge 27 maggio 2005, n. 87, convertito, con modificazioni, dalla legge 26 luglio 2005, n. 149, recante: «Disposizioni urgenti per il prezzo dei farmaci non rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale nonché in materia di confezioni di prodotti farmaceutici e di attività libero-professionale intramuraria»:

«Art. 1-*bis*. — 1. I medicinali con obbligo di prescrizione medica di cui all'art. 7, comma 1, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, e successive modificazioni, e di cui all'art. 1 del presente decreto, ad esclusione di quelli che hanno goduto di copertura brevettuale, sono definiti "medicinali equivalenti".

2. Le aziende titolari dell'autorizzazione alla immissione in commercio dei medicinali equivalenti di cui al comma 1, entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della legge di conversione del presente decreto, appongono nelle confezioni, sotto alla denominazione, la dicitura "medicinale equivalente".

— L'art. 8, commi 5 e 6 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, citato alle premesse, così recita:

«5. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio non è tenuto a fornire i risultati delle prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche sul prodotto se è in grado di dimostrare che la specialità medicinale è essenzialmente simile, in conformità alle indicazioni eventualmente fornite dalle competenti autorità CEE, a un prodotto in commercio in Italia, che risulti autorizzato da almeno dieci anni in uno Stato della Comunità economica europea secondo le disposizioni comunitarie in vigore. Senza pregiudizio della normativa relativa alla tutela della proprietà industriale e commerciale, qualora sussistano particolari motivi di tutela della salute pubblica, riconosciuti dalla Commissione unica del farmaco, il disposto del presente comma si applica anche a specialità medicinali essenzialmente simili a un prodotto non ancora in commercio in Italia purché già in commercio da almeno dieci anni in uno Stato membro dell'Unione europea.

6. Se non sono ancora decorsi i dieci anni di cui al comma 5, l'interessato può non fornire i risultati delle prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche se il responsabile dell'immissione in commercio in Italia della specialità medicinale originale ha consentito che venga fatto ricorso, per l'esame della nuova domanda, alla documentazione relativa alla specialità prodotta.».

Nota all'art. 23:

— Per la direttiva 2004/24/CE vedi nota alle premesse.

Nota all'art. 24:

— Per la direttiva 2001/83/CE, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 26:

— Per la direttiva 2001/83/CE, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 28:

— Per la direttiva 2004/24/CE vedi note alle premesse.

Nota all'art. 32:

— Si riporta il testo dell'art. 19 del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, recante: «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del Farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326»:

«Art. 19 *(Commissione consultiva tecnico-scientifica e Comitato prezzi e rimborso)*. — 1. Nell'àmbito dell'Agenzia operano la "Commissione consultiva tecnico-scientifica per la valutazione dei farmaci" e il "Comitato prezzi e rimborso".

2. La Commissione consultiva tecnico-scientifica svolge le funzioni già attribuite alla Commissione unica del farmaco, nonché i compiti attribuitile dall'art. 48, comma 5, lettere *d)*, *e)* ed *l)* della legge di riferimento; essa svolge, altresì, attività di consulenza tecnico-scientifica su richiesta del direttore generale o del consiglio di amministrazione.

3. La Commissione di cui al precedente comma adotta le proprie determinazioni con autonomia sul piano tecnico scientifico e sanitario, anche sulla base dell'attività istruttoria svolta dal Comitato prezzi e rimborso.

4. La Commissione consultiva tecnico-scientifica è nominata con decreto del Ministro della salute, ed è composta dal direttore generale, con funzioni di presidente, dal presidente dell'istituto superiore di sanità o da un suo delegato e da diciassette membri di comprovata e documentata competenza tecnico-scientifica nel settore della valutazione dei farmaci, di cui sette designati dal Ministro della salute, uno dal Ministro dell'economia e delle finanze e nove dalla Conferenza Stato-regioni, di cui uno con funzione di vicepresidente.

5. I componenti della Commissione di cui al comma 3 durano in carica cinque anni e non possono essere rinominati per più di una volta.

6. Il Comitato prezzi e rimborso svolge funzioni di supporto tecnico-consultivo all'Agenzia ai fini della negoziazione prevista dall'art. 48, comma 33, della legge di riferimento.

7. Il Comitato di cui al precedente comma è nominato con decreto del Ministro della salute ed è composto dal direttore generale dell'Agenzia, che lo presiede e da cinque componenti designati dallo stesso Ministro, cinque dalla Conferenza Stato-regioni, uno dal Ministro delle attività produttive e uno dal Ministro dell'economia e delle finanze, di cui uno con funzione di vicepresidente.

8. I componenti del Comitato prezzi e rimborso sono scelti tra persone di comprovata professionalità ed esperienza nei settori della metodologia di determinazione del prezzo dei farmaci, della economia sanitaria e di farmacoeconomia.

9. I componenti del Comitato di cui al comma 6 durano in carica cinque anni e non possono essere rinominati più di una volta.».

Nota all'art. 34:

— Per la direttiva 2001/83/CE, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 35:

— Il regolamento (CE) n. 1084/2003 è pubblicato nella G.U.U.E. 27 giugno 2003, n. L 159.

Nota agli articoli da 41 a 47:

— Per la direttiva 2001/83/CE, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 48:

— La direttiva 87/22/CEE, pubblicata in G.U.C.E. del 17 gennaio 1987, n. L. 15.

Nota all'art. 49:

— Per la direttiva 2001/83/CE vedi note alle premesse.

Note all'art. 52:

— La legge 19 novembre 1990, n. 341, reca: «Riforma degli ordinamenti didattici universitari».

— Il decreto del Ministro dell'Università e della ricerca scientifica e tecnologica 3 novembre 1999, n. 509, reca: «Regolamento recante norme concernenti l'autonomia didattica degli atenei».

— Il decreto del Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca 22 ottobre 2004 n. 270, reca: «Modifiche al regolamento recante norme concernenti l'autonomia didattica degli atenei, approvato con decreto ministeriale 3 novembre 1999, n. 509 del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica».

Nota all'art. 54:

— Per il regolamento (CE) n. 726/2004 vedi note all'art. 1.

Nota all'art. 58:

— L'art. 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 citato nelle premesse così recita:

«Art. 13 *(Fabbricazione e importazione di medicinali in fase di sperimentazione)*. — 1. La fabbricazione di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica, nonché la loro importazione, debbono essere autorizzate dal Ministero della salute come previsto, ove applicabile, dal decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178 e, negli altri casi, come previsto da specifico decreto del Ministro della salute. Al fine di ottenere detta autorizzazione, il richiedente e, del pari, in seguito il titolare, dovranno soddisfare i requisiti almeno equivalenti a quelli che saranno definiti con decreto del Ministro della salute, tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea. Detti requisiti sono soddisfatti anche ai fini dell'autorizzazione all'importazione di detti medicinali.

2. Il titolare dell'autorizzazione di cui al comma 1 deve disporre in maniera permanente e continua di un direttore tecnico, responsabile in particolare dell'adempimento degli obblighi specificati nel comma 3, che possegga i requisiti di cui all'art. 4 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178.

3. Il direttore tecnico di cui al comma 2, fermi restando i suoi rapporti con il fabbricante o l'importatore, vigila affinché:

a) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati in Italia, ogni lotto di medicinali sia stato prodotto e controllato secondo i requisiti di buona pratica di fabbricazione dei medicinali di uso umano stabiliti dalla normativa comunitaria, in conformità al fascicolo di specifica del prodotto e secondo l'informazione notificata a norma dell'art. 9, comma 2;

b) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati in un Paese terzo, ogni lotto di fabbricazione sia stato prodotto e controllato secondo norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle stabilite dalla normativa comunitaria, conformemente al fascicolo di specifica del prodotto e ogni lotto di fabbricazione sia stato controllato secondo l'informazione notificata a norma dell'art. 9, comma 2;

c) nel caso di un medicinale in fase di sperimentazione che sia un medicinale di confronto proveniente da Paesi terzi e dotato di autorizzazione all'immissione in commercio, quando non può essere ottenuta la documentazione che certifica che ogni lotto di fabbricazione è stato prodotto secondo norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle succitate, ogni lotto di fabbricazione sia stato oggetto di tutte le analisi, prove o verifiche pertinenti e necessarie per confermare la sua qualità secondo l'informazione notificata trasmessa a norma dell'art. 9, comma 2.

4. Per la valutazione dei prodotti ai fini del rilascio dei lotti è necessario attenersi a quanto stabilito dall'allegato 13 alle norme di buona fabbricazione europee (GMP). Nei casi di importazione da uno Stato dell'Unione europea, i medicinali sottoposti a sperimentazione non devono essere ulteriormente controllati quando gli stessi sono corredati dai certificati di rilascio dei lotti firmati dalla persona qualificata ai sensi della direttiva 75/319, nel rispetto delle disposizioni di cui alle lettere *a)*, *b)* o *c)*. In tutti i casi, il direttore tecnico deve attestare in un registro che ogni lotto di fabbricazione è conforme alle disposizioni del presente articolo. Il registro deve essere aggiornato contestualmente alla effettuazione delle operazioni, e deve restare a disposizione del personale ispettivo che svolge gli accertamenti di cui all'art. 7 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, perun periodo di 5 anni.

5. Con decreto del Ministro della salute vengono stabiliti i documenti inerenti l'autorizzazione della sperimentazione da allegare alla documentazione per l'importazione del farmaco in sperimentazione.».

Nota all'art. 59:

— L'articolo 2 del citato decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 così recita:

«Art. 2 *(Definizioni)*. — 1. Ai fini del presente decreto legislativo si applicano le seguenti definizioni:

a) "sperimentazione clinica"; qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti dici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno a più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia. Questa definizione include le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, solo in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea;

b) "sperimentazione clinica multicentrica": la sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un centro e che pertanto viene eseguita da più sperimentatori; i centri in cui si effettua la sperimentazione possono essere ubicati solo in Italia, oppure anche in altri Stati dell'Unione europea e/o Paesi terzi;

c) "sperimentazione non interventistica (studio osservazionale)": uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici;

d) "medicinale sperimentale": una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata;

e) "promotori della sperimentazione": una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;

f) "sperimentatore": un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è definito "sperimentatore principale";

g) "dossier per lo sperimentatore": la raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo;

h) "protocollo": il documento in cui vengono descritti l'obiettivo o gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione, il termine "protocollo" comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso;

i) "soggetto": la persona che partecipa a una sperimentazione clinica, sia come destinataria del medicinale in sperimentazione sia come controllo;

l) "consenso inftrmato": la decisione di un soggetto candidato ad essere incluso in una sperimentazione, scritta, datata e firmata, presa spontaneamente, dopo esaustiva informazione circa la natura, il significato, le conseguenze ed i rischi della sperimentazione e dopo aver ricevuto la relativa documentazione appropriata. La decisione è espressa da un soggetto capace di dare il consenso, ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorità, persona o organismo nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia. Se il soggetto non è in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto della normativa vigente;

m) "comitato etico": un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato;

n) "ispezione": svolgimento da parte del Ministero della salute e/o di autorità regolatorie di altri Stati di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che le predette autorità giudicano pertinenti. L'ispezione può svolgersi presso il centro di sperimentazione, presso le strutture del promotore della sperimentazione e/o presso le strutture di organizzazioni di ricerca a contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati da tali Autorità;

o) “evento avverso”: qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in un sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento;

p) “reazione avversa”: qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata;

q) “evento avverso serio o reazione avversa seria”: qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale, o che determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un’anomalia congenita o un difetto alla nascita;

r) “reazione avversa inattesa”: una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio a quelle riportate nei dossier per lo sperimentatore se il prodotto è in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nella scheda delle caratteristiche del prodotto);

s) “centro collaboratore”: centro, ove non opera lo sperimentatore coordinatore, che partecipa ad una sperimentazione multicentrica;

t) “Autorità competente”:

1) il direttore generale o il responsabile legale, ai sensi delle vigenti disposizioni normative, delle strutture sanitarie pubbliche o delle strutture equiparate a quelle pubbliche, come individuate con decreto del Ministro della salute, ove si svolge la sperimentazione clinica;

2) Il Ministero della salute nei casi di cui:

a) al decreto del Ministro della salute previsto dal comma 5 dell’art. 9;

b) ai medicinali elencati al comma 6 dell’art. 9;

3) L’Istituto superiore di sanità, nei casi di farmaci di nuova istituzione di cui al decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 43.».

Nota all’art. 60:

— Per la direttiva 2001/83/CE vedi nota alle premesse.

Nota all’art. 62:

— L’art. 9, comma 2, del citato decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, così recita:

«2. Prima dell’inizio di qualsiasi sperimentazione clinica il promotore della sperimentazione è tenuto a presentare la domanda di autorizzazione nella forma prescritta, individuata nella lettera *a)* del comma 11, all’autorità competente.».

Nota all’art. 68:

— Per l’art. 9, comma 2, e per il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all’art. 62.

Nota all’art. 69:

— L’art. 15 del citato decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, così recita:

«Art. 15 *(Verifica dell’osservanza delle norme di buona pratica clinica e di fabbricazione dei medicinali in fase di sperimentazione)*. — 1. Per verificare l’osservanza delle norme di buona pratica clinica e di buona prassi di fabbricazione, il Ministero della salute, nell’àmbito delle risorse umane esistenti presso l’amministrazione designa ispettori incaricati di ispezionare i luoghi interessati da una sperimentazione clinica e, in particolare, il centro o i centri in cui si effettua la sperimentazione, lo stabilimento di fabbricazione del medicinale sperimentale, tutti i laboratori di analisi utilizzati nel corso della sperimentazione e/o i locali del promotore della sperimentazione, nonché le strutture comunque coinvolte in qualsiasi fase di attività connessa alle sperimentazioni. Le ispezioni sono effettuate dal Ministero della salute, che informa l’Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMEA); esse sono svolte a nome della Comunità, le ispezioni e i risultati vengono riconosciuti da tutti gli altri Stati membri. Gli ispettori devono seguire specifico iter formativo senza oneri aggiuntivi a carico del bilancio dello Stato.

2. L’Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMEA) coordina le ispezioni che ricadono nell’àmbito delle competenze ad essa attribuite dal regolamento (CEE) n. 2309/93; al riguardo uno Stato membro può chiedere assistenza ad un altro Stato membro.

3. Al termine dell’ispezione viene elaborata una relazione; i contenuti della relazione devono essere comunicati al promotore della sperimentazione e alle strutture interessate salvaguardandone gli aspetti confidenziali. Essa può essere messa a disposizione degli altri Stati membri, del Comitato etico e dell’Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMEA), su richiesta motivata. A seguito della relazione il competente ufficio del Ministero della salute dispone le eventuali prescrizioni da seguire per rendere la sperimentazione conforme alle norme di buona pratica clinica.

4. La Commissione può, su richiesta dell’Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMEA), nell’àmbito delle sue competenze previste dal regolamento (CEE) n. 2309/93, o di uno Stato membro interessato, previa consultazione degli Stati membri interessati, richiedere una nuova ispezione, qualora a seguito della verifica dell’osservanza delle disposizioni della presente direttiva risultino differenze tra Stati membri.

5. Salvo quanto previsto da eventuali accordi stipulati tra la Comunità e Paesi terzi, la Commissione, su richiesta motivata di uno Stato membro o di propria iniziativa, o uno Stato membro possono proporre l’ispezione di un centro di sperimentazione e/o della sede del promotore della sperimentazione e/o del fabbricante stabiliti in un Paese terzo. Tale ispezione viene effettuata da ispettori della Comunità adeguatamente qualificati.

6. Con decreto del Ministro della salute, tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea, vengono definite linee-guida sulla documentazione relativa alla sperimentazione clinica, che costituisce il fascicolo permanente della sperimentazione, nonché linee-guida sull’archiviazione, sull’idoneità degli ispettori e sulle procedure di ispezione per la verifica della conformità delle sperimentazioni alle disposizioni del presente decreto legislativo.

7. Il decreto di cui al comma 6 viene aggiornato e tiene conto delle revisioni adottate dalla Commissione europea.

8. Gli ispettorati di Paesi terzi, qualora intendano effettuare le ispezioni di cui al presente articolo, presso i luoghi di cui al comma 1, devono, di volta in volta, preventivamente notificarlo all’Ispettorato di cui al comma 14, almeno un mese prima della data prevista di ispezione; a tale fine, il promotore della sperimentazione clinica che riceve l’ispezione è tenuto a comunicare tale procedura ai relativi ispettorati.

9. Le spese occorrenti per le attività ispettive su sperimentazioni cliniche dei medicinali condotte all’estero i cui risultati sono presentati per l’autorizzazione al commercio in Italia sono a carico dell’azienda richiedente l’autorizzazione.

10. Le spese occorrenti per le attività ispettive sulle organizzazioni private alle quali il promotore della sperimentazione può affidare, come previsto dalle norme di buona pratica clinica una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica condotta a fini industriali, sono a carico di dette organizzazioni.

11. Al personale che svolge le ispezioni di cui ai commi 1, 2, 4, 5, 9 e 10 si applica quanto previsto dal comma 5 dell’art. 7 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, anche tramite specifiche differenziate previsioni nei periodici aggiornamenti del relativo decreto ministeriale; le relative spese sono a carico delle aziende farmaceutiche e delle organizzazioni di cui al comma 10.

12. Con decreto del Ministro della salute, da adottare entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, sono determinate, ai sensi dell’art. 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407, le tariffe relative ai commi 9, 10 e 11; i relativi importi sono versati all’entrata del bilancio dello Stato, per essere riassegnati ad apposita unità previsionale di base dello stato di previsione del Ministero della salute. Il Ministro dell’economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con proprio decreto, le occorrenti variazioni di bilancio.

13. Le entrate derivanti da nuove tariffe da stabilirsi con successivo decreto del Ministro della salute, nonché assoggettate allo stesso regime di cui al comma 12 dell’art. 5 della legge 29 dicembre 1990, n. 407, relative alle ispezioni di cui all’art. 7 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, sono destinate alla copertura delle spese per le ispezioni concernenti il controllo delle sperimentazioni il cui promotore sia ente o struttura pubblica o senza fini di lucro oppure asso-

ciazione scientifica senza fini di lucro, nonché alla copertura, non diversamente prevista dal presente articolo, di tutte le spese per l'applicazione del medesimo.

14. Le attività inerenti le ispezioni sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali di cui al presente articolo, sono svolte dalla competente Direzione generale, che a tale fine sarà potenziata nell'àmbito delle risorse umane e strumentali esistenti del Ministero della salute, anche per lo svolgimento delle seguenti funzioni:

a) partecipazione alle attività comunitarie e dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMEA), nonché collegamento con gli altri Ispettorati degli Stati membri e di Paesi terzi, per le finalità del presente articolo, nonché al fine del mutuo riconoscimento delle ispezioni in àmbito europeo ed extraeuropeo;

b) promozione e realizzazione di iniziative per l'informazione del personale suscettibile di verifiche ispettive comunitarie.

15. Il personale appartenente a strutture private che intende usufruire delle attività di cui al comma 14, lettera *b)*, dovrà versare una tariffa da stabilirsi con decreto del Ministro della salute, da adottare entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, ai sensi dell'art. 5 della legge 29 dicembre 1990, n. 407. Le entrate derivanti dalle predette tariffe sono destinate alla copertura delle spese di cui al comma 14, lettera *b)*; i relativi importi sono versati all'entrata del bilancio dello Stato, per essere riassegnati ad apposita unità previsionale di base dello stato di previsione del Ministero della salute. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con proprio decreto, le occorrenti variazioni di bilancio.».

Note all'art. 73:

— Per la direttiva 2001/83/CE vedi note alle premesse.

— L'art. 1, comma 5, del decreto-legge 27 maggio 2005, n. 87, convertito, con modificazioni, dalla legge 26 luglio 2005, n. 49, così recita:

«5. Entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della legge di conversione del presente decreto, sulle confezioni dei medicinali di cui al comma 4 deve essere riportata, anche con apposizione di etichetta adesiva sulle confezioni già in commercio, la dicitura: "Prezzo massimo di vendita euro ..."».

— Il decreto del Ministro della sanità in data 2 agosto 2001, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 20 novembre 2001, n. 270 reca: «Numerazione progressiva dei bollini apposti sulle confezioni dei medicinali erogabili dal Servizio sanitario nazionale».

— Il decreto del Ministro della Salute in data 15 luglio 2004, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 4 gennaio 2005, n. 2, reca: «Istituzione, presso l'Agenzia italiana del farmaco, di una banca dati centrale finalizzata a monitorare le confezioni dei medicinali all'interno del sistema distributivo.».

— Per il regolamento (CE) n. 726/2004 vedi note all'art. 1.

Nota all'art. 77:

— Per la direttiva 2001/83/CE, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 90:

— Il decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, reca: «Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza».

Nota all'art. 96:

— Il decreto del Ministro della salute in data 1º febbraio 2002, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana dell'8 febbraio 2002, n. 33, reca: «Adozione del bollino di riconoscimento per i medicinali non soggetti a ricetta medica».

Nota all'art. 99:

— Per il regolamento (CE) n. 726/2004 vedi note all'art. 1.

Nota all'art. 104:

— Il decreto del Ministro della Sanità in data 6 luglio 1999, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 14 agosto 1999, n. 190, reca: «Approvazione delle linee direttrici in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali per uso umano.».

Nota all'art. 106:

— Per il decreto del Presidente della Repubblica vedi note all'art. 90.

Nota all'art. 114:

— Per il regolamento (CE) n. 726/2004 vedi note all'art. 1.

Note all'art. 118:

— Si riporta l'art. 7 della legge 5 febbraio 1992, n. 175, recante: «Norme in materia di pubblicità sanitaria e di repressione dell'esercizio abusivo delle professioni sanitarie.»:

«Art. 7. — 1. Il Ministro della sanità, di propria iniziativa o su richiesta degli ordini e dei collegi professionali, ove costituiti, può disporre la rettifica di informazioni e notizie su argomenti di carattere medico controversi, forniti al pubblico in modo unilaterale attraverso la stampa o i mezzi di comunicazione radiotelevisivi.

2. A tal fine, il Ministro della sanità, sentito, ove necessario, il parere del Consiglio superiore di sanità, invita i responsabili della pubblicazione o della trasmissione, fissando ad essi un termine, a provvedere alla divulgazione della rettifica, che deve avvenire con lo stesso rilievo e, quando trattasi di trasmissioni radiofoniche o televisive, nelle stesse ore in cui è stata diffusa la notizia cui si riferisce la rettifica stessa.

3. I responsabili delle reti radiofoniche e televisive sono tenuti a fornire al Ministero della sanità, agli ordini o ai collegi professionali, ove costituiti, su loro richiesta, il testo integrale dei comunicati, interviste, programmi o servizi concernenti argomenti medici o d'interesse sanitario trasmessi dalle reti medesime.

4. Per l'inosservanza delle disposizioni di cui al presente articolo si applica la sanzione di cui al sesto comma dell'art. 8 della legge 8 febbraio 1948, n. 47, come sostituito dall'art. 42 della legge 5 agosto 1981, n. 416.».

— Il regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, reca: «Approvazione del testo unico delle leggi sanitarie».

Nota all'art. 119:

—L'art. 48, comma 21, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, citato nelle note all'art. 1 così recita:

«21. Fermo restando quanto disposto dagli articoli 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 12, 14, 15 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541, le Regioni provvedono, con provvedimento anche amministrativo, a disciplinare:

a) pubblicità presso i medici, gli operatori sanitari e i farmacisti;

b) consegna di campioni gratuiti;

c) concessione di prodotti promozionali di valore trascurabile;

d) definizione delle modalità con cui gli operatori del Servizio sanitario nazionale comunicano alle regioni la partecipazione a iniziative promosse o finanziate da aziende farmaceutiche e da aziende fornitrici di dispositivi medici per il Servizio sanitario nazionale.».

Note all'art. 122:

— Per la legge 19 novembre 1990, n. 341, vedi note all'art. 52.

— Per il decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica 3 novembre 1999, n. 509 e per il decreto del Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca 22 ottobre 2004, n. 270, vedi note all'art. 52.

— Il decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica 30 giugno 1993, pubblicato in *Gazzetta Ufficiale*

della Repubblica italiana n. 87 del 15 aprile 1994, reca: «modificazioni all'ordinamento didattico universitario relativamente ai diplomi universitari afferenti alla facoltà di farmacia».

Nota all'art. 125:

— Per il decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, vedi note all'art. 90.

Nota all'art. 126:

— Per la legge 19 novembre 1990, n. 341 vedi note all'art. 122.

Note all'art. 130:

— Per la legge 19 novembre 1990, n. 341, per il decreto ministeriale 3 novembre 1999, n. 509 e per il decreto ministeriale 22 ottobre 2004, n. 270, vedi note all'art. 52.

— Per il regolamento (CE) n. 1084/2003, vedi note all'art. 35.

— Il decreto dirigenziale 24 maggio 2002, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 132 del 7 giugno 2002 reca: «Modalità di trasmissione dati di commercializzazione delle specialità medicinali».

Nota all'art. 132:

— Per il decreto legislativo del 24 giugno 2003, n. 211, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 133:

— Per la direttiva 2001/83/CE, vedi note alle premesse.

Note all'art. 135:

— Il decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, reca: «Attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti.».

— La direttiva 2002/98/CE è pubblicata nella G.U.C.E. 8 febbraio 2003 NL n. 33.

— Per il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note alle premesse.

— Per la direttiva 2001/83/CE, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 147.

— L'art. 443 del Codice penale così recita:

«Art. 443 *(Commercio o somministrazione di medicinali guasti)*. — «Chiunque detiene per il commercio, pone in commercio o somministra medicinali guasti o imperfetti è punito con la reclusione da sei mesi a tre anni e con la multa non inferiore a lire duecentomila.».

Note all'art. 148:

— L'art. 5-*bis* del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 540, citato alle premesse così recita:

«Art. 5-*bis (Bollini farmaceutici)*. — 1. Il Ministro della salute stabilisce, con proprio decreto, i requisiti tecnici e le modalità per l'adozione, entro il 31 marzo 2001, della numerazione progressiva, per singola confezione, dei bollini autoadesivi a lettura automatica dei medicinali prescrivibili nell'àmbito del Servizio sanitario nazionale di cui al decreto ministeriale 29 febbraio 1988 del Ministro della sanità pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 79 del 5 aprile 1988, e successive modificazioni. A decorrere dal sesto mese successivo alla data di pubblicazione del decreto di cui al precedente periodo, le confezioni dei medicinali erogabili dal Servizio sanitario nazionale devono essere dotate di bollini conformi alle prescrizioni del predetto decreto. È istituita, presso il Ministero della salute, una banca dati centrale che, partendo dai dati di produzione e fornitura dei bollini numerati di cui al primo periodo del presente comma, raccolga e registri i movimenti delle singole confezioni dei prodotti medicinali attraverso il rilevamento del codice prodotto e del numero identificativo delle confezioni apposti sulle stesse. Entro il 30 giugno 2002 il Ministro della salute con proprio decreto fissa le modalità ed i tempi di impianto e funzionamento della banca dati e le modalità di accesso alla stessa. I produttori sono tenuti ad archiviare e trasmettere a tale banca dati il codice prodotto ed il numero identificativo di ciascun pezzo uscito e la relativa destinazione; i depositari, i grossisti, le farmacie aperte al pubblico ed i centri sanitari autorizzati all'impiego di farmaci sono tenuti ad archiviare e trasmettere il codice prodotto ed il numero identificativo sia di ciascuno dei pezzi entrati sia di ciascuno dei pezzi comunque usciti o impiegati e, rispettivamente, la provenienza o la destinazione nei casi in cui sia diversa dal singolo consumatore finale; le aziende sanitarie locali sono tenute ad archiviare e trasmettere il numero di codice prodotto ed il numero identificativo di ciascuno dei pezzi prescritti per proprio conto; gli smaltitori autorizzati sono tenuti ad archiviare e trasmettere il codice prodotto ed il numero identificativo di ciascuna confezione farmaceutica avviata allo smaltimento quale rifiuto farmaceutico. A decorrere dal 1° gennaio 2003 tutte le confezioni di medicinali immesse in commercio dovranno essere dotate di bollini conformi a quanto disposto dal presente comma. La mancata o non corretta archiviazione dei dati ovvero la mancata o non corretta trasmissione degli stessi secondo le disposizioni del presente comma e del decreto ministeriale previsto dal quarto periodo del presente comma comporta l'applicazione della sanzione amministrativa pecuniaria da 1.500 euro a 9.000 euro.».

Nota all'art. 149:

— Per il regolamento (CE) n. 726/2004, vedi note all'art. 1.

Nota all'art. 151:

— Per la direttiva 2001/83/CE, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 154:

— L'art. 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, citato nelle note all'art. 3, così recita:

«2. In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.».

Note all'art. 155:

— Per l'art. 19 e per il decreto del Ministro della salute del 20 settembre 2004, n. 245, vedi note all'art. 32.

— L'art. 20 del medesimo decreto così recita:

«Art. 20 *(Centro di collegamento Agenzia-regioni)*. — 1. Nell'àmbito dell'Agenzia opera il Centro di collegamento tra l'Agenzia e le regioni, che si avvale degli Osservatori di cui all'art. 18 del presente regolamento. In particolare il Centro, al fine di assicurare una stretta collaborazione tra l'Agenzia e le regioni, svolge le seguenti attività di studio e consultive:

a) analisi degli andamenti, degli scostamenti rispetto al tetto programmato e dei fattori determinanti la spesa farmaceutica nazionale e regionale a carico del Servizio sanitario nazionale, la spesa farmaceutica ospedaliera, la spesa farmaceutica derivante dalla distribuzione diretta e l'onere a carico del cittadino, sulla base dei dati forniti dall'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMED);

b) analisi delle forme e delle modalità di distribuzione e di rimborso a livello regionale;

c) raccordo dei flussi informativi sui farmaci nell'àmbito del sistema informatico del Ministero della salute e delle regioni;

d) promozione delle politiche e valutazione dei risultati della prescrizione dei farmaci generici a livello nazionale e regionale;

e) proposte per definire le modalità di analisi e gli indicatori per la trasmissione alle regioni dei dati degli Osservatori nazionali di cui all'art. 18 del presente regolamento;

f) proposte per il coordinamento e la incentivazione delle politiche di informazione e di pubblicità dei farmaci, per la farmacovigilanza e per la sperimentazione clinica.

2. Il Centro di collegamento tra l'Agenzia e le regioni è costituito con delibera del Consiglio di amministrazione. È composto da dieci membri, di cui cinque designati dal Consiglio di amministrazione sentito il Direttore generale e cinque dalla Conferenza Stato-regioni ed è presieduto da uno dei componenti designati dalla Conferenza Stato-regioni. Il Centro è rinnovato ogni cinque anni.».

Nota all'art. 157:

— Il decreto del Presidente della Repubblica 15 luglio 2003, n. 254, reca: «Regolamento recante disciplina della gestione dei rifiuti sanitari a norma dell'art. 24 della legge 31 luglio 2002, n. 179».

Note all'art. 158:

— Per i decreti legislativi 29 maggio 1991, n. 178, 30 dicembre 1992, n. 538, 30 dicembre 1992, n. 539, vedi note alle premesse.

— L'art. 12 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 539, citato nelle note alle premesse così recita:

«Art. 12 *(Modifiche di altre disposizioni di legge)*. — 1. ..

2. ..

3. Il comma 6 dell'art. 19 della legge 11 marzo 1988, n. 67, è soppresso.

4. Al comma 14 dell'art. 19 della legge 11 marzo 1988, n. 67, le parole «Le spese sostenute da imprese produttrici di farmaci, di cui alle lettere *a)* e *b)* del comma 4» sono sostituite dalle parole "Le spese sostenute da imprese produttrici di medicinali previsti dal comma 5".

5. All'art. 8, comma 1, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 79, le parole "Il Ministro della sanità si pronuncia sulla domanda di collocazione di una specialità medicinale nella classe di cui all'art. 19, comma 4, lettera *a)* della legge 11 marzo 1988, n. 67" sono sostituite dalle parole "Il Ministro della sanità si pronuncia sulla domanda di collocazione di una specialità medicinale nella classe dei medicinali prescrivibili dal Servizio sanitario nazionale"».

— Per l'art. 5-*bis* del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 540, vedi note all'art. 148.

— Per i decreti legislativi 30 dicembre 1992, n. 541 e il decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 185, e decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44, vedi note alle premesse.

— Il decreto legislativo 8 aprile 2003, n. 95, reca: «Attuazione della direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali».

— Il decreto del Ministro della sanità dell'11 febbraio 1997 pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 72 del 27 marzo 1997, reca: «Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero».

— Il decreto del Ministro della sanità del 29 agosto 1997 pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 235 dell'8 ottobre 1997, reca: «Procedure di autorizzazione all'importazione parallela di specialità medicinali per uso umano».

— Per il decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 vedi note all'art. 90.

— Il decreto Ministeriale 8 maggio 2003 pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 173 del 28 luglio 2003, reca: «Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica».

— Si riporta il testo dell'art. 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407, recante: «Disposizioni diverse per l'attuazione della manovra di finanza pubblica 1991-1993.»:

«12. Con decreto del Ministro della sanità, da emanarsi entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, sono fissati le tariffe e i diritti spettanti al Ministero della sanità, all'Istituto superiore di sanità e all'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro, per prestazioni rese a richiesta e ad utilità di soggetti interessati, tenendo conto del costo reale dei servizi resi e del valore economico delle operazioni di riferimento; le relative entrate sono utilizzate per le attività di controllo, di programmazione, di informazione e di educazione sanitaria del Ministero della sanità e degli Istituti superiori predetti.».

— L'art. 12, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541, citato alle premesse, così recita:

«7. Per le manifestazioni che si svolgono all'estero e per quelle che comportano, per l'impresa farmaceutica, un onere superiore a cinquanta milioni, l'impresa stessa deve ottenere espressa autorizzazione dal Ministero della sanità, il quale adotta le proprie determinazioni entro quarantacinque giorni dalla comunicazione di cui al comma 1. Nelle ipotesi disciplinate dal presente comma la comunicazione predetta deve essere redatta in carta legale ed essere corredata dell'attestazione del pagamento, ai sensi dell'art. 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407, dell'importo di lire tremilioni 7. Per le manifestazioni che si svolgono all'estero e per quelle che comportano, per l'impresa farmaceutica, un onere superiore a cinquanta milioni, l'impresa stessa deve ottenere espressa autorizzazione dal Ministero della sanità, il quale adotta le proprie determinazioni entro quarantacinque giorni dalla comunicazione di cui al comma 1. Nelle ipotesi disciplinate dal presente comma la comunicazione predetta deve essere redatta in carta legale ed essere corredata dell'attestazione del pagamento, ai sensi dell'art. 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407, dell'importo di lire tremilioni.».

—L'art. 5, comma 1, del decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44, citato alle premesse così recita:

«Art. 5. — 1. Per l'esame di domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali e per le domande di modifica e di rinnovo delle autorizzazioni rilasciate ai sensi del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, da ultimo modificato dal presente decreto, sono dovute al Ministero della sanità tariffe di importo pari a un quinto degli importi stabiliti dall'art. 3 del Regolamento (CE) n. 297/95 del Consiglio, del 10 febbraio 1995, e successivi aggiornamenti, calcolate al tasso ufficiale di cambio dell'ECU del giorno del versamento; l'attestazione del versamento deve essere allegata alla domanda.».

Note all'art. 160:

— L'art. 117, quinto comma, della Costituzione così recita:

«Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, nelle materie di loro competenza, partecipano alle decisioni dirette alla formazione degli atti normativi comunitari e provvedono all'attuazione e all'esecuzione degli accordi internazionali e degli atti dell'Unione europea, nel rispetto delle norme di procedura stabilite da legge dello Stato, che disciplina le modalità di esercizio del potere sostitutivo in caso di inadempienza.».

— Per la direttiva 2001/83/CE, vedi note alle premesse.

06G0237

AUGUSTA IANNINI, *direttore* FRANCESCO NOCITA, *redattore*

(G602038/1) Roma, 2006 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. - S.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

cap	località	libreria	indirizzo	pref.	tel.	fax
00041	**ALBANO LAZIALE (RM)**	LIBRERIA CARACUZZO	Corso Matteotti, 201	06	9320073	93260286
60121	**ANCONA**	LIBRERIA FOGOLA	Piazza Cavour, 4-5-6	071	2074606	2060205
83100	**AVELLINO**	LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI	Via Matteotti, 30/32	0825	30597	248957
81031	**AVERSA (CE)**	LIBRERIA CLA.ROS	Via L. Da Vinci, 18	081	8902431	8902431
70124	**BARI**	CARTOLIBRERIA QUINTILIANO	Via Arcidiacono Giovanni, 9	080	5042665	5610818
70121	**BARI**	LIBRERIA UNIVERSITÀ E PROFESSIONI	Via Crisanzio, 16	080	5212142	5243613
13900	**BIELLA**	LIBRERIA GIOVANNACCI	Via Italia, 14	015	2522313	34983
40132	**BOLOGNA**	LIBRERIA GIURIDICA EDINFORM	Via Ercole Nani, 2/A	051	4218740	4210565
40124	**BOLOGNA**	LIBRERIA GIURIDICA - LE NOVITÀ DEL DIRITTO	Via delle Tovaglie, 35/A	051	3399048	3394340
21052	**BUSTO ARSIZIO (VA)**	CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO	Via Milano, 4	0331	626752	626752
91022	**CASTELVETRANO (TP)**	CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA	Via Q. Sella, 106/108	0924	45714	45714
95128	**CATANIA**	CARTOLIBRERIA LEGISLATIVA S.G.C. ESSEGICI	Via F. Riso, 56/60	095	430590	508529
88100	**CATANZARO**	LIBRERIA NISTICÒ	Via A. Daniele, 27	0961	725811	725811
66100	**CHIETI**	LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI	Via Asinio Herio, 21	0871	330261	322070
22100	**COMO**	LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI - DECA	Via Mentana, 15	031	262324	262324
87100	**COSENZA**	LIBRERIA DOMUS	Via Monte Santo, 70/A	0984	23110	23110
50129	**FIRENZE**	LIBRERIA PIROLA già ETRURIA	Via Cavour 44-46/R	055	2396320	288909
71100	**FOGGIA**	LIBRERIA PATIERNO	Via Dante, 21	0881	722064	722064
03100	**FROSINONE**	L'EDICOLA	Via Tiburtina, 224	0775	270161	270161
16121	**GENOVA**	LIBRERIA GIURIDICA	Galleria E. Martino, 9	010	565178	5705693
95014	**GIARRE (CT)**	LIBRERIA LA SEÑORITA	Via Trieste angolo Corso Europa	095	7799877	7799877
73100	**LECCE**	LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO	Via Palmieri, 30	0832	241131	303057
74015	**MARTINA FRANCA (TA)**	TUTTOUFFICIO	Via C. Battisti, 14/20	080	4839784	4839785
98122	**MESSINA**	LIBRERIA PIROLA MESSINA	Corso Cavour, 55	090	710487	662174
20100	**MILANO**	LIBRERIA CONCESSIONARIA I.P.Z.S.	Galleria Vitt. Emanuele II, 11/15	02	865236	863684

Segue: **LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

cap	**località**	libreria	indirizzo	pref.	tel.	fax
80134	**NAPOLI**	LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO	Via Tommaso Caravita, 30	081	5800765	5521954
28100	**NOVARA**	EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA	Via Costa, 32/34	0321	626764	626764
90138	**PALERMO**	LA LIBRERIA DEL TRIBUNALE	P.za V.E. Orlando, 44/45	091	6118225	552172
90138	**PALERMO**	LIBRERIA S.F. FLACCOVIO	Piazza E. Orlando, 15/19	091	334323	6112750
90145	**PALERMO**	LIBRERIA COMMISSIONARIA G. CICALA INGUAGGIATO	Via Galileo Galilei, 9	091	6828169	6822577
90133	**PALERMO**	LIBRERIA FORENSE	Via Maqueda, 185	091	6168475	6177342
43100	**PARMA**	LIBRERIA MAIOLI	Via Farini, 34/D	0521	286226	284922
06087	**PERUGIA**	CALZETTI & MARIUCCI	Via della Valtiera, 229	075	5997736	5990120
29100	**PIACENZA**	NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO	Via Quattro Novembre, 160	0523	452342	461203
59100	**PRATO**	LIBRERIA CARTOLERIA GORI	Via Ricasoli, 26	0574	22061	610353
00192	**ROMA**	LIBRERIA DE MIRANDA	Viale G. Cesare, 51/E/F/G	06	3213303	3216695
00195	**ROMA**	COMMISSIONARIA CIAMPI	Viale Carso, 55-57	06	37514396	37353442
00161	**ROMA**	L'UNIVERSITARIA	Viale Ippocrate, 99	06	4441229	4450613
00187	**ROMA**	LIBRERIA GODEL	Via Poli, 46	06	6798716	6790331
00187	**ROMA**	STAMPERIA REALE DI ROMA	Via Due Macelli, 12	06	6793268	69940034
63039	**SAN BENEDETTO D/T (AP)**	LIBRERIA LA BIBLIOFILA	Via Ugo Bassi, 38	0735	587513	576134
90018	**TERMINI IMERESE (PA)**	CESEL SERVIZI	Via Garibaldi, 33	091	8110002	8110510
10122	**TORINO**	LIBRERIA GIURIDICA	Via S. Agostino, 8	011	4367076	4367076
21100	**VARESE**	LIBRERIA PIROLA	Via Albuzzi, 8	0332	231386	830762
36100	**VICENZA**	LIBRERIA GALLA 1880	Viale Roma, 14	0444	225225	225238

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni dell'Istituto sono in vendita al pubblico:

— **presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. in ROMA, piazza G. Verdi, 10 - ☎ 06 85082147;**

— **presso le librerie concessionarie indicate (elenco consultabile sul sito www.ipzs.it)**

L'Istituto conserva per la vendita le Gazzette degli ultimi 4 anni fino ad esaurimento. Le richieste per corrispondenza potranno essere inviate a:

Funzione Editoria - U.O. DISTRIBUZIONE
Attività Librerie concessionarie, Vendita diretta e Abbonamenti a periodici
Piazza Verdi 10, 00198 Roma
fax: 06-8508-4117
e-mail: editoriale@ipzs.it

avendo cura di specificare nell'ordine, oltre al fascicolo di GU richiesto, l'indirizzo di spedizione e di fatturazione (se diverso) ed indicando il codice fiscale per i privati. L'importo della fornitura, maggiorato di un contributo per le spese di spedizione, sarà versato in contanti alla ricezione.

Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

Per informazioni, prenotazioni o reclami attinenti agli abbonamenti oppure alla vendita della *Gazzetta Ufficiale* bisogna rivolgersi direttamente all'Amministrazione, presso l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA

Gazzetta Ufficiale Abbonamenti	Vendite	Ufficio inserzioni	Numero verde
☎ 800-864035 - Fax 06-85082520	☎ 800-864035 - Fax 06-85084117	☎ 800-864035 - Fax 06-85082242	☎ 800-864035

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

CANONI DI ABBONAMENTO ANNO 2006 (salvo conguaglio) (*)

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE I (legislativa)

			CANONE DI ABBONAMENTO	
Tipo A	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:			
	(di cui spese di spedizione € 219,04)	- annuale	€	**400,00**
	(di cui spese di spedizione € 109,52)	- semestrale	€	**220,00**
Tipo A1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:			
	(di cui spese di spedizione € 108,57)	- annuale	€	**285,00**
	(di cui spese di spedizione € 54,28)	- semestrale	€	**155,00**
Tipo B	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte Costituzionale:			
	(di cui spese di spedizione € 19,29)	- annuale	€	**68,00**
	(di cui spese di spedizione € 9,64)	- semestrale	€	**43,00**
Tipo C	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti della CE:			
	(di cui spese di spedizione € 41,27)	- annuale	€	**168,00**
	(di cui spese di spedizione € 20,63)	- semestrale	€	**91,00**
Tipo D	Abbonamento ai fascicoli della serie destinata alle leggi e regolamenti regionali:			
	(di cui spese di spedizione € 15,31)	- annuale	€	**65,00**
	(di cui spese di spedizione € 7,65)	- semestrale	€	**40,00**
Tipo E	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:			
	(di cui spese di spedizione € 50,02)	- annuale	€	**167,00**
	(di cui spese di spedizione € 25,01)	- semestrale	€	**90,00**
Tipo F	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:			
	(di cui spese di spedizione € 344,93)	- annuale	€	**780,00**
	(di cui spese di spedizione € 172,46)	- semestrale	€	**412,00**
Tipo F1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari con i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali:			
	(di cui spese di spedizione € 234,45)	- annuale	€	**652,00**
	(di cui spese di spedizione € 117,22)	- semestrale	€	**342,00**

N.B.: L'abbonamento alla GURI tipo A, A1, F, F1 comprende gli indici mensili
Integrando con la somma di € **80,00** *il versamento relativo al tipo di abbonamento alla* Gazzetta Ufficiale - *parte prima - prescelto, si riceverà anche l'Indice Repertorio Annuale Cronologico per materie anno 2005.*

BOLLETTINO DELLE ESTRAZIONI

Abbonamento annuo (incluse spese di spedizione)	€	**88,00**

CONTO RIASSUNTIVO DEL TESORO

Abbonamento annuo (incluse spese di spedizione)	€	**56,00**

PREZZI DI VENDITA A FASCICOLI
(Oltre le spese di spedizione)

Prezzi di vendita:	serie generale	€	1,00
	serie speciali (escluso concorsi), ogni 16 pagine o frazione	€	1,00
	fascicolo serie speciale, *concorsi*, prezzo unico	€	1,50
	supplementi (ordinari e straordinari), ogni 16 pagine o frazione	€	1,00
	fascicolo Bollettino Estrazioni, ogni 16 pagine o frazione	€	1,00
	fascicolo Conto Riassuntivo del Tesoro, prezzo unico	€	6,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE II (inserzioni)

Abbonamento annuo	*(di cui spese di spedizione € 120,00)*			€	**320,00**
Abbonamento semestrale	*(di cui spese di spedizione € 60,00)*			€	**185,00**
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione (oltre le spese di spedizione)		€	1,00		

I.V.A. 20% inclusa

RACCOLTA UFFICIALE DEGLI ATTI NORMATIVI

Abbonamento annuo			€	**190,00**
Abbonamento annuo per regioni, province e comuni			€	**180,00**
Volume separato (oltre le spese di spedizione)	€	18,00		

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

Per l'estero i prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, anche per le annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, devono intendersi raddoppiati. Per il territorio nazionale i prezzi di vendita dei fascicoli separati, compresi i supplementi ordinari e straordinari, relativi ad anni precedenti, devono intendersi raddoppiati. Per intere annate è raddoppiato il prezzo dell'abbonamento in corso. Le spese di spedizione relative alle richieste di invio per corrispondenza di singoli fascicoli, vengono stabilite, di volta in volta, in base alle copie richieste.

N.B. - Gli abbonamenti annui decorrono dal 1° gennaio al 31 dicembre, i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno e dal 1° luglio al 31 dicembre.

Restano confermati gli sconti in uso applicati ai soli costi di abbonamento

ABBONAMENTI UFFICI STATALI
Resta confermata la riduzione del 52% applicata sul solo costo di abbonamento

* tariffe postali di cui al Decreto 13 novembre 2002 (G.U. n. 289/2002) e D.P.C.M. 27 novembre 2002 n. 294 (G.U. 1/2003) per soggetti iscritti al R.O.C.

€ 6,00